FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N° 95

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CYTOLOGIE CERVICALE DANS LE DIAGNOSTIC DES CANCERS UTÉRINS

(à propos de 1594 observations)

Travail du Centre Régional de lutte contre le cancer

(Directeur : Professeur Agrégé PAOLI)

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 6 Novembre 1956

par

Daniel SOMMER

Né le 30 Avril 1927, a Marseille

Externe des Hôpitaux — Licencié ès Sciences
Diplômé de Sérologie de l'Université de Paris

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur MOIROUD, Président
M. le Professeur GASTAUT
M. le Professeur Agrégé PAOLI
M. le Professeur Agrégé SERMENT
M. le Professeur Agrégé PAYAN

IMPRIMERIE SAINT-LAMBERT
24, Rue Saint-Lambert, 24
MARSEILLE
1956

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA CYTOLOGIE CERVICALE DANS LE DIAGNOSTIC DES CANCERS UTÉRINS

(à propos de 1.594 observations)

Travail du Centre Régional de lutte contre le cancer
(Directeur : Professeur Agrégé J. PAOLI)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547010_0006

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CYTOLOGIE CERVICALE DANS LE DIAGNOSTIC DES CANCERS UTÉRINS

(à propos de 1594 observations)

Travail du Centre Régional de lutte contre le cancer

(Directeur : Professeur Agrégé PAOLI)

THESE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine Générale et Coloniale
et de Pharmacie de Marseille

Le 6 Novembre 1956

par

Daniel SOMMER

Né le 30 Avril 1927, a Marseille

Externe des Hôpitaux — Licencié ès Sciences
Diplômé de Sérologie de l'Université de Paris

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur MOIROUD, Président
M. le Professeur GASTAUT
M. le Professeur Agrégé PAOLI
M. le Professeur Agrégé SERMENT
M. le Professeur Agrégé PAYAN

IMPRIMERIE SAINT-LAMBERT
24, Rue Saint-Lambert, 24
MARSEILLE
1956

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, JOYEUX, HECKENROTH, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, MONGES.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie Générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie Clinique et Expérimentale	JOUVE
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie Expérimentale	DE VERNEJOUL
Clinique Dermato-Syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	OLMER J.
Clinique des Maladies des Voies Digestives et de la Nutrition	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-Chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecine Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Interne	AUDIER
Pathologie Chirurgicale	DOR
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	MARONNEAUD
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
DEPIED
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
MERCIER J.
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. APPAIX
BERNARD René
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
MONGES H.
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Histologie ..... M. STAHL

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE.

A MA GRAND-MERE.

A MA MERE, A MON PERE,

C'est une bien grande joie pour moi de leur offrir ce faible témoignage de mon immense affection.

A MON FRERE.

A MA FAMILLE.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le professeur MOIROUD,

Professeur de Clinique Chirurgicale.
Chirurgien des Hôpitaux.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement pendant plusieurs années. Son profond sens clinique et sa grande culture n'ont d'égales que sa bienveillance et son indulgence. Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Qu'il soit assuré de toute notre gratitude et de notre très respectueuse admiration.

A NOS MAITRES ET JUGES :

Monsieur le professeur GASTAUT,

Professeur d'Anatomie Pathologique.

Nous le remercions sincèrement d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de participer à notre Jury de thèse. Nous le prions de trouver ici le témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le professeur agrégé PAOLI,

Directeur du Centre Régional Anti-Cancéreux de Marseille.

Nous lui sommes infiniment reconnaissant de l'accueil qu'il nous a toujours réservé dans son service et des conseils éclairés qu'il nous a dispensés. Nous espérons pouvoir rester longtemps à ses côtés et profiter encore de son enseignement dans le domaine carcinologique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre entier dévouement et d'une fidélité qui ne se démentiront pas.

Monsieur le professeur agrégé SERMENT.

Nous le remercions respectueusement pour la bienveillance avec laquelle il nous a reçu et pour la confiance qu'il nous a témoignée dans la rédaction de ce travail dont il a bien voulu être l'un des juges.

Monsieur le professeur agrégé PAYAN.

Il n'a pas été seulement pour nous un Maître, mais aussi un ami. Il nous a accueilli dans son labortoire avec une amabilité dont nous lui serons toujours reconnaissant. Son aide et ses encouragements ont été d'un précieux réconfort. Qu'il nous soit permis de lui exprimer ici nos plus sincères remerciements et notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur BONNEAU,

Chef de Laboratoire d'Anatomie Pathologique des Hôpitaux et du Centre Régional Anti-Cancéreux de Marseille.

Il nous a fait découvrir les richesses de l'anatomie pathologique et de la cytologie. Nous lui devons toutes nos connaissances et notre orientation vers cette discipline souvent ingrate, mais combien passionnante. Il a inspiré le sujet de ce travail. Il n'a jamais cessé de nous apporter son aide tout au long de la réalisation de cette thèse. Nous ne saurons jamais assez l'en remercier. Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et l'assurance de notre respectueux et fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur PLASSE,

Chirurgien Accoucheur des Hôpitaux, Chef de Service de la Maternité.

Il a bien voulu nous recevoir dans son service de la Maternité, d'où proviennent une partie de nos observations, il n'a jamais cessé de nous manifester sa bienveillance. Qu'il veuille bien accepter ici le modeste témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le professeur FIOLLE,

in memoriam.

Monsieur le professeur PAILLAS,
Monsieur le professeur BRAHIC,
Monsieur le professeur GIRAUD,
Monsieur le professeur LAMY,
Monsieur le docteur de LUNA,
Monsieur le docteur PETIT,
Monsieur le docteur ISEMEIN,
dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE.

A tous ceux qui nous ont préparé aux concours :

le docteur GERARD,
Médecin des Hôpitaux.

Qu'il trouve dans ces pages le témoignage de notre fidèle amitié.

le docteur CASANOVA,
le docteur VIGOUROUX,
le docteur PEDINIELLI.

A MON AMI,

LE DOCTEUR LIEUTAUD,
Assistant d'Anatomie Pathologique au Centre Anti-Cancéreux.

Au Personnel du Secrétariat du Centre Anti-Cancéreux,

A tout le Personnel du Laboratoire d'Anatomie Pathologique du Centre Anti-Cancéreux.

A Monsieur le professeur J.-P. PUNDEL,

Agrégé de l'Enseignement Supérieur (Luxembourg).

Nous avons trouvé dans les travaux de ce Maître incontesté de la cytologie génitale tant hormonale que cancéreuse les enseignements les plus féconds. Nous le remercions de l'amabilité qu'il nous a manifestée à plusieurs reprises.

A Monsieur le professeur agrégé A. SICARD,

Chirurgien de l'Hôpital Beaujon (Paris).

Nous tenons à le remercier particulièrement de l'accueil qu'il nous a réservé dans son service et dans son laboratoire de l'hôpital Beaujon, au cours des semaines de cytologie si fertiles en enseignement.

La plupart de nos observations proviennent du Centre Régional de lutte contre le cancer de Marseille (*Directeur* M. le professeur agrégé J. PAOLI) et du Laboratoire de Cytologie de M. le docteur BONNEAU.

Tout le travail technique a été effectué au Laboratoire de Cytologie et de Photographie du Service d'Anatomie Pathologique du Centre Régional de lutte contre le Cancer de Marseille (docteur BONNEAU).

« Tous ceux qui ont étudié à fond la cellule cancéreuse savent qu'il n'existe pas de modification cytologique caractéristique de la malignité. »

OBERLING.

INTRODUCTION HISTORIQUE

L'étude de la cytologie exfoliative est loin d'être une découverte récente. C'est vers le milieu du XIX[e] siècle que les travaux de Walshe [159] (1843) et surtout de Pouchet [120] (1847) ont attiré l'attention sur ce sujet : cet auteur, notamment, consacre un ouvrage à l'étude de la structure cellulaire du vagin humain, mais ses investigations sont limitées à la cytologie normale.

La première observation intéressante est celle de Beale [13] en 1860, qui retrouve des cellules malignes dans l'expectoration d'un cas de cancer du pharynx. Elle est suivie de bien d'autres :

— Hampeln [62 - 63] en 1876 et 1887,

— Menetrier [91] en 1886,

— Betschardt [18] en 1895,

rapportent l'existence de cellules malignes dans l'expectoration chez des malades atteints de cancer du poumon.

Sanders [135] en 1864 et Dickinson [41] (1869) observent également des cellules néoplasiques dans l'urine, et Ferguson [43] (1892) recommande l'examen microscopique du sédiment urinaire pour le diagnostic des tumeurs de la vessie.

Dès cette époque, l'intérêt de la méthode est souligné par un grand nombre d'auteurs français :

— Chuquet [32] (1879) consacre sa thèse au carcinome du péritoine ;

— Lœper et Binet [83] (1911), Simon et Caussade [149] (1914), leurs travaux au cyto-diagnostic des maladies de l'estomac ;

— Besançon et de Jong [17], un traité à l'examen des crachats ;

— Huguenin [69] (1928), sa thèse à l'étude anatomo-clinique du cancer primitif du poumon.

Enfin, il faut mentionner, plus récemment, les thèses de Rendu [130] (1938), Cohen-Solal [33] (1939) et Olive [109] (1939), celle-ci consacrée spécialement au cyto-diagnostic du cancer du col utérin.

Toutes ces publications furent presque complètement méconnues, comme celles, du reste, des auteurs américains :

1° Les unes consacrées au cancer utérin :

— Papanicolaou [112] (1928),
— Daniel et Babes [35] (1927),
— Babes [11] (1928), qui décrit les caractères généraux des cellules cancéreuses et utilise la coloration de Giemsa ;

2° Les autres, au cancer du poumon :

— Dudgeon et Wrigley [42] (1935),
— Gloyne [51] (1937),
— Barrett [12] (1938).

Ces premiers essais n'ont pas été couronnés de succès, en raison des difficultés de technique et de coloration auxquelles se sont heurtés ces chercheurs. Ils sont rapidement retombés dans l'oubli. C'est seulement à partir de 1942, et grâce à Papanicolaou [113, 114, 115], que la pratique de la cytologie exfoliative s'est généralisée. Son magnifique ouvrage sur la cytologie normale et pathologique, publié en collaboration avec Traut [117] en 1943, est à la base du diagnostic cytologique du cancer génital féminin, et il n'est pas exagéré de dire avec Ayre, que Papanicolaou est « le véritable fondateur de la cytologie moderne ».

Depuis, les travaux se sont multipliés, et notre but n'étant pas de faire un historique complet et détaillé de la question, nous citerons seulement les principaux :

— Bourg, Gompel et Pundel [25] en Belgique,
— De Watteville [160, 161] à Genève (1950),
— Gates et Warren [48] (1950),
— Ayre [7] (1951) et son remarquable traité : « Cancer cytology of the utérus »,
— Limburg [77] (1952) en Allemagne, qui contribua à étendre le domaine de la cytologie principalement à la Clinique Gynécologique de Hambourg,
— Osborn [110] (1953) et Papanicolaou [116] (1954) : « Atlas of exfoliative cytology ».

Ainsi, et bien que les premières constatations aient été faites il y a plus d'un siècle, la méthode cytologique est une méthode jeune qui attire, à l'heure actuelle, un grand nombre de médecins et n'a pas encore atteint son complet développement.

Le frottis vaginal a d'abord été utilisé, au début, uniquement comme procédé d'analyse du cycle génital. L'étude des cellules normales, au cours des différentes phases du cycle, a amené à

constater l'existence, sur les prélèvements vaginaux, de cellules pathologiques provenant de lésions malignes, et ce fait a permis d'utiliser la possibilité de la méthode cytologique dans le diagnostic des cancers. On sait tout l'intérêt qu'attachent les cliniciens et les thérapeutes à la découverte précoce du cancer, le traitement appliqué ayant d'autant plus de chances de succès que la tumeur est moins étendue et moins évoluée. Il s'agit donc, avant tout, de faire le diagnostic de la lésion à un stade précoce, le seul où la thérapeutique a le maximum de chance d'être efficace. C'est dans le domaine de la pathologie gynécologique que les progrès les plus importants ont été réalisés. Il est, en effet, facile de contrôler l'intégrité du col utérin par le simple examen au spéculum, et de pratiquer un grattage cervical ; d'autre part, le col est facilement accessible à la pince à biopsie chaque fois qu'il est nécessaire de confirmer un frottis positif.

Nous nous proposons, aujourd'hui, de montrer l'intérêt des techniques cytologiques dans le dépistage des cancers génitaux de la femme en nous basant sur les résultats acquis au cours des trois années écoulées dans la pratique hospitalière au Centre Régional Anti-Cancéreux de Marseille et en pratique gynécologique courante.

Notre plan sera le suivant :

1° *Première partie :* Examen des différentes techniques de prélèvement et de coloration.

2° *Deuxième partie :* Etude des éléments cellulaires normaux et pathologiques que l'on peut rencontrer sur les frottis, ainsi que des corrélations histo-cytologiques, l'histologie étant, bien entendu, toujours le complément indispensable de la cytologie.

3° *Troisième partie :* Analyse de nos résultats, permettant de déterminer le bénéfice que l'on peut retirer d'un examen cytologique rationnel et bien compris.

PREMIERE PARTIE

LE PRELEVEMENT

ET SA PREPARATION

LES TECHNIQUES DE PREPARATION

De très nombreuses techniques de prélèvement et de coloration ont été proposées au cours de ces dernières années. Nous décrirons celles qui se rapportent plus spécialement à la cytologie cancéreuse ; la recherche des cellules malignes exige, à la fois, une excellente technique de prélèvement et un observateur entraîné.

I. - LE MATERIEL EMPLOYE

Il comprend dans tous les cas :

— un spéculum : En effet, le prélèvement doit être effectué sous le contrôle de la vue chaque fois que cela est possible, et bien souvent, c'est l'examen systématique gynécologique qui commande l'examen cytologique ;

— des lames de verre neuves, très propres, bien essuyées, sur lesquelles sera gravé, à l'aide d'un diamant, le nom de la malade, ou, ce qui est préférable, à notre avis, et évite une perte de temps, un numéro correspondant ;

— des agrafes qui serviront à séparer les lames dans le flacon contenant le fixateur ; celles-ci ne doivent jamais être collées les unes contre les autres, ce qui détériore les cellules, et produit souvent une fausse éosinophilie ;

— un flacon à large goulot (4,5 cm. d'ouverture et 9 cm. de haut), avec fermeture hermétique et contenant le liquide fixateur : une solution à parties égales d'alcool absolu et d'éther anesthésique pur.

Enfin, selon le procédé employé, différent selon les auteurs, on pourra utiliser, pour faire le prélèvement, soit :

— une pipette en verre spécialement calibrée à extrémité ronde, et équipée d'une poire en caoutchouc robuste ;

— une canule de type laryngé, ou tout instrument similaire avec une seringue de 10 cc. ;

— des palettes en bois dont le meilleur type est la palette de Ayre ou, à défaut, un abaisse-langue en bois.

Il existe également certaines techniques particulières assez peu couramment employées en cytologie génitale, et qui nécessitent un matériel spécial.

II. - LA PREPARATION DE LA MALADE

Celle-ci est très simple. Il suffit de recommander à la malade :

— de ne pas prendre d'injection le jour de l'examen, ce qui a pour effet de diluer ou d'entraîner complètement les cellules pendant plusieurs heures ;

— de ne pas avoir de rapport sexuel depuis 24 heures ;

— aucun examen génital n'aura été pratiqué auparavant, en particulier un toucher vaginal, le lubréfiant introduit dans le vagin déterminant de fausses réactions tinctoriales.

III. - LES DIFFERENTS PRELEVEMENTS

Pour faire une exploration complète de l'appareil génital féminin, il est nécessaire de pratiquer des prélèvements vaginaux, cervicaux et endométriaux, les cellules desquamées rencontrées sur les étalements provenant, d'une façon élective, de la muqueuse intéressée. Il est évident que les cellules endométriales, par exemple, seront beaucoup plus nombreuses sur les frottis d'aspiration endométriale que sur les frottis vaginaux proprement dits.

Nous verrons qu'un frottis vaginal associé à deux raclages cervicaux nous paraissent suffisants pour donner une conclusion valable, et établir un diagnostic correct. Cependant, si une malade est particulièrement suspecte de cancer de l'endomètre, il est recommandé, à condition d'en avoir la possibilité, d'adjoindre aux prélèvements précédents, une aspiration endométriale à la sonde de Cary [30].

Ils peuvent être pratiqués à tous les niveaux du tractus génital de la femme :

— dans la cavité vaginale,

— au niveau du col,

— dans la cavité utérine,

— et même au voisinage de la trompe.

De toute façon, la malade est placée sur une table d'examens en position gynécologique et sous un bon éclairage on met en place un spéculum sans vaseline ni corps gras ; on dégage le col correctement, ce qui n'est pas toujours aisé dans certains vagins atrésiques.

A. - Le prélèvement vaginal :

C'est le plus couramment employé. Il peut être fait avec la pipette en verre de Papanicolaou, il s'agit alors d'une aspiration vaginale : on aspire dans le tube de verre le liquide vaginal et son contenu cellulaire, ou à l'aide de la spatule en bois de Ayre, mais toujours au niveau du cul-de-sac postérieur du vagin.

L'avantage de cette méthode réside dans sa simplicité et dans la rapidité avec laquelle elle peut être exécutée.

Mais elle présente de nombreux inconvénients dont le principal est certainement constitué par la pauvreté en cellules malignes du liquide vaginal, ce qui rend le diagnostic de cancer génital incertain au stade pré-clinique où l'exfoliation des cellules malignes est minime.

La simplicité et la rapidité du prélèvement vaginal sont donc contrebalancées par :

— le temps assez long nécessaire à l'étude de chaque lame ;
— la difficulté d'interprétation ;
— l'incertitude du diagnostic dans les lésions cancéreuses précoces.

Le prélèvement vaginal doit être cependant conservé, et pour notre part nous le pratiquons systématiquement avec l'extrémité plate de la spatule de Ayre. Il permet de faire une étude hormonale toujours utile, évite de passer à côté d'un cancer vaginal et renferme souvent des cellules néoplasiques.

B. - Le prélèvement cervical :

Il existe deux procédés différents :

— l'aspiration au niveau de l'orifice cervical.
— le raclage du col avec la spatule de Ayre.

1° *Aspiration au niveau de l'orifice cervical :*

Elle a été utilisée par Ayre [2 - 3] à partir de 1943. Il faut employer la pipette en verre de Papanicolaou et non la canule de Cary. Le prélèvement doit être fait au niveau de l'orifice cervical lui-même et non pas à l'intérieur du col, le cancer se développant dans cette région avec une fréquence toute particulière au niveau de la zone de jonction de l'épithélium malpighien de l'exocol et de l'épithélium cylindrique de l'endocol.

L'aspiration de l'orifice cervical est supérieure à l'aspiration vaginale. En effet :

- On trouve une plus grande concentration de cellules malignes dans le prélèvement cervical direct. Il en résulte une diminution importante du temps nécessaire à l'étude de chaque lame et du nombre de frottis permettant de poser un diagnostic positif.

— La coloration des cellules est plus fine et plus claire par suite de la réaction alcaline du col et les cellules conservent leur forme caractéristique.

2° *Raclage du col avec la spatule de Ayre :*

C'est une méthode sélective de grattage cellulaire pratiquée par Ayre [7] depuis 1947 et à l'heure actuelle par de très nombreux cytologistes. C'est celle que nous utilisons [20], car elle est simple, pratique, et donne, dans l'ensemble, d'excellents résultats.

La partie proéminante, terminée en crochet de la spatule en bois est introduite dans l'orifice cervical et on racle, dans un mouvement circulaire de 360°, toute la surface du col et de l'endocol grâce à une pression soutenue sur l'épithélium malpighien à sa jonction avec l'endocol.

On doit pratiquer deux grattages du col en utilisant chaque fois une spatule nouvelle. Le premier grattage enlève l'excès de mucus et les cellules qui sont englobées à l'intérieur, le deuxième permet d'arracher les cellules plus profondes.

Les *avantages* de cette « biopsie de surface » sont multiples :

— le col peut être soigneusement inspecté ;

— le prélèvement est effectué à la jonction col-endocol, région où se développent électivement les tumeurs malignes, et à la source même de la lésion. Les cellules sont donc étudiées à un stade plus précoce du processus tumoral.

— On peut répéter les prélèvements aussi souvent qu'on le désire sans nuire aucunement à la malade.

Cependant, cette technique par grattage présente un certain nombre d'*inconvénients :*

— Les cols friables saignent facilement, surtout s'ils sont le siège d'une inflammation quelconque ou d'une tumeur qui saigne au moindre contact. La palette ramène alors de très nombreuses hématies qui masquent les cellules.

— Le mucus est assez souvent abondant à l'orifice cervical et rend l'étalement délicat.

Malgré ces ennuis minimes, qui seront facilement évités si on effectue les prélèvements avec le plus grand soin, le « scrapping » cervical est préférable à toutes les autres méthodes.

Certains auteurs utilisent, pour prélever les sécrétions cervicales, un écouvillon d'ouate. Cette méthode n'est pas à recommander : l'étalement, généralement trop mince, sèche rapidement et la coloration des cellules est moins bonne. Enfin, des fragments de coton adhèrent à la lame, ce qui donne au frottis un aspect sale, et en rend l'interprétation difficile.

C. - Le prélèvement endo-cervical et endométrial :

Les sécrétions sont aspirées du canal endo-cervical ou de la cavité endométriale au moyen de la canule de Cary avec une seringue de 10 cc. Différentes techniques de l'aspiration endométriale ont été proposées par de nombreux auteurs, notamment S. J. Kleegmann et M. D. Speiser, mais il s'agit de modifications de détail que nous n'avons pas l'intention de décrire ici.

L'aspiration endo-cervicale contient des cellules provenant directement du canal endo-cervical, c'est-à-dire des cellules cylindriques ; l'aspiration endométriale ramène surtout des cellules de l'endomètre. Ces prélèvements n'ont de valeur pratique que dans la recherche des épithéliomas glandulaires de l'endo-col et de l'endomètre, car, dans ce cas, les frottis contiennent plus de cellules malignes que les autres, mais une biopsie à la curette est bien souvent préférable pour confirmer le diagnostic de malignité quand les signes cliniques le nécessitent.

D. - Le prélèvement tubaire :

Papanicolaou a pu faire le diagnostic d'un cancer tubaire et le localiser par l'examen des sécrétions prélevées à la sonde de Cary.

E. - Les techniques cyto-histologiques :

Elles sont rarement utilisées, car elles exigent une préparation beaucoup plus longue, les prélèvements étant traités comme les coupes histologiques avec inclusion dans la paraffine et colorés par les méthodes histologiques habituelles. Deux seulement nous retiendront un instant :

1° *La biopsie à l'éponge :*

Gladstone [50], depuis 1948, se sert d'une petite éponge de gélatine qu'il applique sur la zone suspecte du col. Elle ramène des fragments qui sont inclus dans la paraffine. Cette technique a été critiquée par Rich, et n'est guère employée en France.

2° *La centrifugation :*

Elle a été proposée par Ayre [9], puis par Hunter et Richardson [70] (1948), de façon à concentrer les éléments cellulaires contenus dans les liquides d'aspiration. Cette méthode, qui est excellente pour les liquides d'aspiration bronchique, les liquides pleuraux ou des autres cavités séreuses et les urines, n'a qu'un intérêt restreint dans le dépistage des cancers génitaux, les altérations nucléaires ne pouvant pas être saisies avec précision dans les lésions cancéreuses précoces, et Ayre l'a d'ailleurs abandonnée au profit du grattage cervical.

Comme nous venons de le voir, il existe de très nombreuses techniques de prélèvement qui sont utilisées différemment par les cytologistes selon les préférences et les tendances de chacun. Nous-mêmes [20], pratiquons toujours de la façon suivante :

Après mise en place du spéculum, sauf chez la femme vierge, nous faisons un prélèvement vaginal pour étude endocrinienne, et deux grattages cervicaux comme le recommande Ayre [7]. Nous avons donc à examiner trois lames par malade. Nous accordons un large crédit à cette technique qui nous a donné, depuis trois ans, des résultats très satisfaisants.

IV. - L'ETALEMENT
LA PREPARATION DU FROTTIS

Les sécrétions vaginales ou cervicales sont étalées sur des lames de verre propres qui ont été gravées à l'avance et que nous avons pris l'habitude de désigner par :

— V : frottis vaginal ;
— C_1 : premier raclage du col ;
— C^2 : second raclage du col.

L'étalement ne doit pas être trop épais, ni trop fin. Il peut être réalisé :

— avec une autre lame ou une lamelle de verre, comme en hématologie ;
— avec une spatule en bois non rugueux.

On ne doit jamais procéder par mouvements de rotation qui produisent des altérations importantes de la structure cellulaire, et ne pas se reprendre en faisant l'étalement : il en résulte des superpositions de cellules qui sont agglomérées en placards, et, par suite, subissent une fixation défectueuse et gênent la coloration et l'interprétation de la lame.

V. — LA FIXATION

A. - Frottis fixé :

C'est assurément le temps le plus important de la méthode cytologique. Avec une mauvaise fixation, la coloration est défectueuse et la recherche des cellules néoplasiques est impossible ou sans valeur. Le choix du fixateur est capital. Toute une gamme de liquides a été essayée, mais le meilleur, celui qui est employé à l'heure actuelle par tous les cytologistes modernes est sans conteste le mélange à parties égales d'alcool éthylique absolu et d'éther anesthésique. L'alcool et l'éther doivent être des produits chimiquement purs.

Le mélange peut être conservé huit à dix jours, à condition de le filtrer et de le garder dans des flacons bouchés à l'émeri et à l'abri de la lumière. Les flacons utilisés doivent être neufs, et ne jamais avoir contenu de liquide de Bouin en particulier (des traces seulement de Bouin rendent les frottis inutilisables et la lecture en devient impossible).

Ce fixateur a de gros avantages : il fixe rapidement et pénètre le mucus, qu'il coagule finement.

Les prélèvements doivent être immergés immédiatement dans le mélange alcool-éther avant toute dessication et il faut savoir que celle-ci est très rapide (parfois quelques secondes). Aussi nous conseillons d'avoir les trois lames nettoyées et gravées à portée de la main, à côté du flacon contenant le liquide fixateur. Au fur et à mesure de l'étalement, les lames sont plongées à l'instant même dans l'alcool-éther. La manœuvre terminée, le flacon est rebouché soigneusement. Les lames ne seront plus retirées du fixateur jusqu'au moment où, au laboratoire, on les sortira pour effectuer la coloration.

Il est essentiel d'éviter la dessication des frottis, qui provoque une éosinophilie complète et des altérations cellulaires.

La fixation ne demande pas plus de quelques minutes, mais un minimum de quinze minutes est nécessaire pour avoir une adhérence parfaite de l'étalement à la lame. Les préparations pourront être gardées huit à dix jours dans l'alcool-éther sans inconvénients, mais il n'est pas recommandé de les laisser trop longtemps ; il peut en résulter une modification de l'affinité tinctoriale des cellules qui deviennent toutes basophiles, ainsi que des phénomènes de rétraction cellulaire.

B. - Les autres méthodes :

— L'examen à l'état frais, sans fixation, ni coloration, n'est utilisé, à l'heure actuelle, que si l'on désire employer le microscope à contraste de phase.

— Les frottis secs : De nombreux auteurs préfèrent laisser sécher les frottis avec ou sans fixation préalable. Ce procédé nous paraît indéfendable, car il détermine, comme nous venons de le dire, des déformations cellulaires qui gênent considérablement l'interprétation.

Nous conseillons, malgré tout, lorsque de pareils prélèvements sont envoyés, de faire une coloration à l'hématéine-éosine après ré-hydratation, ainsi que nous le verrons plus loin.

VI. — L'EXPEDITION DES PRELEVEMENTS

Dans un centre cytologique, l'envoi au laboratoire dans le flacon fixateur est facile. Si, par contre, le prélèvement est effectué au loin, et la coloration impossible dans un délai normal, Ayre [10] et ses collaborateurs préconisent la méthode suivante à la glycérine, qui est considérée, maintenant, comme la meilleure et la plus pratique.

Après fixation des prélèvements pendant une heure au moins, et trois heures au plus, on retire les lames de l'alcool-éther et on recouvre l'étalement de deux à trois gouttes de glycérine pure en évitant surtout de laisser sécher les sécrétions. On place alors une deuxième lame propre sur le frottis pour le protéger, et ainsi préparées et empaquetées, les lames peuvent être facilement expédiées par la poste. Elles seront débarrassées de la glycérine par un lavage à l'eau distillée pendant quinze à vingt minutes, puis elles seront replacées dans l'alcool-éther pendant cinq à dix minutes et colorées par les procédés habituels.

Elles peuvent se conserver couramment trois à quatre mois et la coloration n'est en rien modifiée. Nous utilisons nous-mêmes ce procédé, et les résultats des examens cytologiques sont aussi bons si toutes les manipulations sont effectuées correctement.

LES TECHNIQUES DE COLORATION

La coloration des frottis, dans le dépistage cytologique du cancer génital doit être parfaite et répondre à trois objectifs principaux :

— *Netteté des détails nucléaires :* Il est indispensable d'obtenir une imprégnation fine de la structure du noyau, étant donné l'importance des anomalies nucléaires dans le diagnostic de la malignité.

— *La transparence des cellules :* Les étalements sont parfois épais, malgré tout le soin apporté à la préparation, les cellules sont souvent agglomérées en placards, et il est nécessaire d'avoir une excellente transparence cellulaire protoplasmique.

— *La différenciation des cellules :* Le but des techniques cytologiques modernes est de permettre une « coloration différentielle » du protoplasme, certaines cellules apparaissant colorées en rouge ou orangé (cellules éosinophiles), les autres en bleu ou vert clair (cellules basophiles).

Les techniques de coloration sont innombrables. Elles ne s'appliquent d'ailleurs pas toutes à la recherche des cellules néoplasiques ; nous décrirons uniquement ces dernières en insistant seulement sur celles qui sont employées depuis quelques années en France et qui sont seules susceptibles d'être retenues.

I. — LES COLORATIONS DIFFERENTIELLES A BASE D'HEMATOXYLINE

A. - Procédé de Papanicolaou [113 - 117] :

Depuis 1942, cet auteur et ses collaborateurs ont imaginé de combiner un colorant nucléaire, l'hématoxyline de Harris, avec une gamme de colorants cytoplasmiques différentiels qui conser-

vent au cytoplasme une bonne transparence : l'orange G et l'EA 36 ou EA 25. Leur technique est la suivante :

— Alcool à 70°
— Eau distillée : plonger 10 fois
— Hématoxyline de Harris : 5 à 10 minutes
— Lavage à l'eau courante
— Eau chlorhydrique à 0,5 % : rincer 3 à 4 fois
— Solution de carbonate de lithine (3 gouttes pour 100 cc. d'eau) : 1 minute
— Eau distillée : plonger 10 fois.
— Alcool à 70°
— Alcool à 95°
— Solution d'orange G (OG5) : 1 minute
— Alcool à 95° : laver 2 fois
— EA 36 ou EA 25 : 2 minutes.
— Alcool à 95° : laver 2 fois
— Alcool absolu : plonger 10 fois
— Xylol : plonger 10 fois
— Monter au baume du Canada.

Les noyaux se colorent en rouge pourpre ou en bleu violet, les cellules éosinophiles en rouge ou orange, les basophiles en bleu-vert.

Cette technique est assez longue et exige, environ, dix-sept manipulations différentes. Aussi, on a cherché à abréger les temps de coloration et de passage, tout en conservant les avantages inhérents à cette méthode.

B. - Procédé de Harris-Shorr :

La technique de Shorr [142] seule, excellente dans l'évaluation cyto-hormonale des frottis, ne convient pas à la recherche des cellules néoplasiques, à cause de la coloration moins nette des noyaux. C'est ainsi que nous utilisons, de même que beaucoup d'autres cytologistes, la méthode de Papanicolaou légèrement modifiée selon le procédé de Harris-Shorr, qui a été décrite par Pundel [25]. La chromatine et les nucléoles ressortent mieux et la transparence du cytoplasme est encore meilleure. Les produits utilisés sont faciles à se procurer en France.

Les lames, retirées de l'acool-éther, sont plongées successivement dans les liquides suivants :

— Alcool à 70° : plonger 10 fois
— Eau distillée : plonger 10 fois
— Hématoxyline de Harris : 3 minutes
— Eau courante : laver doucement
— Alcool ammoniacal (97 cc. d'alcool à 70° + 3 cc. d'ammoniaque) : 1 minute
— Eau distillée : plonger 10 fois
— Alcool à 70° : plonger 10 fois

— Alcool à 96° : plonger 10 fois
— Colorant de Shorr S3 : 4 minutes
— Alcool à 96° : plonger 10 fois
— Alcool à 96° : plonger 10 fois
— Alcool absolu : plonger 10 fois
— Alcool absolu : plonger 10 fois
— Toluène ou xylol : trois bains successifs
— Monter au Baume du Canada.

Les noyaux apparaissent bleu-violet ou violet rouge brillant, les cellules acidophiles rouges ou même violettes, les basophiles bleu clair ou vert-bleuâtre.

Nous conseillons, lorsque les colorants sont neufs, de réduire le temps de coloration à 1 minute 1/2 pour l'hématoxyline et 2 minutes pour le colorant de Shorr. Ces temps nous paraissent bien suffisants en cytologie cervico-vaginale. Ils seront augmentés ensuite progressivement.

II. — LES AUTRES COLORATIONS

Nous mentionnerons seulement la coloration par le May-Grundwald Giemsa, qui n'a d'intérêt que pour les frottis sanguins ou les liquides à pH constant, mais est tout à fait impropre et inadéquate en cytologie gynécologique : les procédés de coloration après fixation à sec et certaines colorations spéciales par ailleurs d'un usage peu courant, nous retiendront un peu plus longtemps.

A. - La coloration des frottis secs :

Actuellement, et surtout en France, toute une série de colorants ont été étudiés pour pouvoir utiliser les frottis secs, sans fixation à l'alcool-éther. Les partisans de cette méthode sont nombreux et défendent avec acharnement leur point de vue. Nous ne reviendrons pas sur l'intérêt de la fixation préalable que nous avons exposée en détail. Cependant, sans nier toute valeur à ces techniques de coloration, nous dirons simplement qu'elles donnent des résultats très inférieurs à celles que nous avons décrites précédemment. Nous en avons fait l'expérience à nos dépens dans l'impossibilité où nous nous trouvions, au début, de nous procurer les colorants américains. Le meilleur procédé paraît être celui de Lichtwiz-Thierry [76].

B. - Les colorations spéciales :

Ce sont des colorations « spécifiques » du cancer, basées sur l'affinité de la cellule cancéreuse pour un colorant particulier ou sur la mise en évidence de certaines substances chimiques qui permettraient de différencier la cellule maligne de la cellule normale. On a proposé ainsi :

1° *La coloration au Carbonate d'argent,* basée sur l'affinité des noyaux cancéreux pour les sels d'Argent. Elle est utilisée, à l'heure actuelle, par Riley [131 - 132] et ses collaborateurs ;

2° *La coloration au vert de méthyle :* On emploie le vert de méthyle acétique à 1 % ou le vert de méthyle phéniquée de pH 6,3. Elle ne présente qu'un intérêt relatif en cytologie exfoliative ;

3° *La coloration de Feulgen :* Beaucoup plus intéressante, c'est une méthode spécifique de détection de l'acide désoxyribonucléique. Lison [81] y a consacré un ouvrage en 1952. Elle consiste, après hydrolyse du DNA par l'acide chlorhydrique, à plonger les lames dans le réactif de Schiff (fuschine décolorée), puis dans une solution d'anhydride sulfureux. Le DNA est coloré en violet ;

4° *La coloration au vert de méthyle-pyronine :* Elle permet l'étude des acides nucléiques cellulaires contenus dans le cytoplasme et les nucléoles. Les ribonucléines se teintent en rouge par la pyronine et les désoxyribonucléines fixent le vert de méthyle ;

5° *La coloration du glycogène :* La mise en évidence du glycogène dans le cytoplasme des éléments atypiques est d'une réelle importance. On sait l'intérêt qu'attachent certains auteurs à la disparition du glycogène, qu'ils considèrent comme un critère de malignité.

Technique de Maeck :
— Frottis fixés à l'alcool-éther ou séchés à l'air ;
— Coloration par la solution de Lugol 2 à 3 minutes.

Le glycogène apparaît en brun.

Technique au Carmin de Best :
— Frottis fixés par dessication
— Coloration à l'Hématoxyline
— Rinçage à l'eau
— Coloration à la solution de Carmin : 15 minutes
— Différenciation à l'alcool
— Alcool absolu
— Xylol
— Montage au Baume du Canada.

Le glycogène apparaît en rouge.

Technique de Lison et Vokaer [82] *:*
— Fixation au liquide de Gendre à — 73°
— Coloration au Mac Manus.

C. - L'EXAMEN AU MICROSCOPE A CONTRASTE DE PHASE :

Le prélèvement vaginal ou cervical est examiné à l'état frais entre lame et lamelle après dilution dans une petite quantité de sérum physiologique. Cette méthode présente de nombreux inconvénients, mais ses avantages ne sont pas négligeables. Elle est susceptible de fournir des renseignements intéressants.

Il s'agit beaucoup plus de techniques de recherches que de diagnostic courant. D'un avenir beaucoup plus grand serait peut-être la méthode que Mellors, Papanicolaou et Glassmann [90] ont

publiée en 1952. Elle utilise une coloration fluorescente du noyau, la lecture se faisant à la cellule photo-électrique. Ce serait la qualité plus ou moins grande du noyau cancéreux en substance fluorescente qui se détecterait mécaniquement, évitant l'erreur d'interprétation toujours possible de l'observateur chargé de reconnaître la cellule néoplasique.

Nous terminerons ce chapitre sur les techniques de l'examen cytologique en rappelant que l'examen doit être pratiqué par un cytologiste compétent et au microscope binoculaire d'abord à un faible grossissement pour avoir une impression d'ensemble ; puis à un grossissement plus fort, surtout si l'on a découvert des cellules atypiques ou suspectes.

Les préparations doivent être parcourues champ par champ, en totalité, ce qui demande souvent un temps assez long, environ quinze à vingt minutes si les frottis renferment des cellules anormales. Mais c'est seulement en le respectant que l'on pourra poser un diagnostic valable.

DEUXIEME PARTIE

LA CYTOLOGIE CERVICO-VAGINALE ET SES CORRELATIONS HISTOLOGIQUES

LA CYTOLOGIE NORMALE.

Elle comprend :

— des éléments épithéliaux :
  — cellules de l'épithélium vaginal et cervical,
  — cellules de la muqueuse cervicale et endométriale ;

— des éléments d'accompagnement :
  — globules rouges,
  — polynucléaires, lymphocytes, histiocytes,
  — la flore vaginale normale.

I. — LES ELEMENTS EPITHELIAUX

A. - Les éléments du vagin et de l'exo-col :

Ils proviennent de la desquamation physiologique de l'épithélium vaginal et cervical. L'histologie et la cytologie ne devant jamais être dissociées, et pour permettre une meilleure compréhension dans la description des différents éléments cellulaires, nous ferons un bref rappel histologique.

1° L'histologie :

L'épithélium malpighien qui recouvre le vagin et l'exo-col est constitué de trois couches nettement distinctes, réparties en cinq zones :

a) La couche basale : Elle se compose de 2 zones :

— *La zone basale profonde,* qui est formée d'une seule assise de cellules cylindriques à gros noyau ovoïde, occupant presque complètement la cellule ;

— *La zone basale externe, ou parabasale,* qui est constituée par plusieurs assises de cellules ovalaires avec un noyau assez gros, réunies par des ponts inter-cellulaires distincts.

b) La couche intermédiaire : Elle est faite de plusieurs assises de cellules légèrement aplaties, reliées par des ponts inter-cellulaires. En coupe, les cellules apparaissent fusiformes, avec des bords cellulaires foncés, parfois une grande vacuole : c'est la zone naviculaire. Les noyaux sont assez larges, irréguliers et plissés.

c) La couche superficielle : Les cellules deviennent dégénératives, plus plates, les noyaux évoluent vers la caryopycnose.

— *La zone profonde,* ou de kératinisation intraépithéliale, est formée par quelques assises de cellules à noyau très dense, avec de grosses granulations cytoplasmiques. C'est la zone de Dierks.

— *La zone superficelle* est constituée de cellules plus larges, dont le noyau est pycnotique.

L'épaisseur de ces différentes zones varie avec l'état fonctionnel des ovaires et la phase du cycle menstruel.

2° Cytologie :

Les cellules du vagin et de l'exo-col peuvent donc être classées en trois grands groupes correspondant aux couches de l'épithélium normal.

a) Les cellules basales : Ce sont des cellules jeunes immatures.

— *Les cellules basales profondes :* Ce sont des cellules indifférenciées, petites (13 à 20 µ), rondes ou ovalaires ; le noyau est volumineux (8 à 10 µ) ; le cytoplasme apparaît coloré en bleu-vert.

— *Les cellules basales externes :* Les cellules desquamées, de type para-basal, perdent leurs ponts inter-cellulaires et prennent une forme ovale ou arrondie (15-25 µ) avec un noyau relativement large, également ovoïde ou arrondi (6-9 µ). Ce sont des cellules basophiles, et avec Papanicolaou [117] et Pundel [25] on peut en distinguer quatre types :
  — Cellules atrophiques avec noyau pycnotique,
  — Cellules type cervical, parfois riches en vacuoles,
  — Cellules type post-partum,
  — Cellules type androgénique, avec noyau clair, volumineux.

b) Les cellules intermédiaires : Elles sont plus grandes que les cellules basales (20-30 µ), allongées, en fuseau, renfermant souvent des vacuoles ; le noyau ne dépasse pas 6 à 9 µ. Elles prennent les colorants basiques, mais aussi fréquemment les colorants acides, et apparaissent alors en rouge orangé sur les préparations. On peut en distinguer 2 types :

— Les cellules intermédiaires proprement dites,

— Les cellules naviculaires, en forme de nacelle, à bords cytoplasmiques plus colorés que ceux des autres cellules, et avec un noyau excentré. Elles sont souvent chargées de glycogène, et leur présence révèle une imprégnation lutéinique importante.

c) Les cellules superficielles : En cytologie exfoliative, la zone profonde de la couche superficielle n'a qu'un rôle restreint puisque, dans les frottis colorés par les méthodes habituelles, les cellules de cette zone ne peuvent pas être distinguées des cellules des couches plus superficielles de l'épithélium malpighien.

Les cellules desquamées de cette zone sont des cellules pleinement différenciées, matures, de grande taille (30-60 µ), de forme irrégulière, polygonale, et se présentent soit repliées sur elles-mêmes, plicaturées, soit plates et isolées selon l'état hormonal ou la période du cycle menstruel.

Le noyau est en général petit et pycnotique. Quelques-unes de ces cellules sont basophiles : cellules pré-cornifiées, d'autres subissent la cornification et sont acidophiles. La cellule cornifiée est donc une cellule superficielle caryopycnotique éosinophile.

Lorsque la kératinisation est complète, les noyaux ont presque complètement ou même totalement disparu, mais ce type cellulaire se rencontre rarement, tout au moins dans des conditions normales.

B. - Les éléments de l'endocol :

Ils proviennent de la desquamation de l'épithélium cylindrique de l'endocol. Cet épithélium, de type cubique ou cylindrique, est constitué de deux sortes de cellules :

— Les cellules mucoïdes ou sécrétoires, qui sont les plus nombreuses et dont le noyau est localisé à la base.
— Les cellules ciliées, qui se présentent soit isolément, soit groupées en petits placards entre les cellules mucoïdes, et situées plus superficiellement.

a) Les cellules mucoïdes : peuvent garder leur forme cubique ou cylindrique, mais elles apparaissent le plus souvent arrondies, le cytoplasme basophile montre des vacuoles irrégulières caractéristiques. La présence de mucus peut être mise en évidence par des colorations spéciales. Les bords cellulaires sont nets, et lorsque les cellules sont groupées en placards, elles donnent l'impression d'une structure en « nid d'abeilles ».

Les noyaux des cellules mucoïdes endocervicales sont habituellement ronds ou ovales ; ils possèdent une membrane bien dessinée et un réseau chromatinien clair avec un ou plusieurs petits nucléoles distincts. Les variations de la taille du noyau sont fréquentes et il faut s'en méfier dans l'interprétation des prélèvements.

b) Les cellules ciliées : gardent généralement leur forme cubique ou cylindrique. Leur bordure ciliée et leur membrane cellulaire dense permettent de les identifier. Elles sont, la plupart du temps, groupées en petits amas, sous forme de « palissades », mais se rencontrent aussi disséminées sur la préparation. Le noyau est toujours logé à l'un des pôles de la cellule.

C. - Les éléments de l'endomètre :

Les cellules desquamées de l'endomètre ont deux origines : le stroma ou la muqueuse. Elles se présentent groupées en placards, assemblées étroitement, d'apparence uniforme. Les deux types cellulaires sont identiques aux précédents ; il s'agit ici encore de cellules sécrétoires et de cellules ciliées, mais les cellules ciliées sont très rarement retrouvées ; d'ailleurs, leur distinction avec les cellules endo-cervicales du même type est impossible.

Les cellules sécrétoires sont de forme ronde ou ovale, leur cytoplasme est peu abondant, basophile, avec parfois de petites vacuoles. Les noyaux sont ronds ou ovoïdes, avec un fin réseau chromatinien, et le nucléole habituellement peu visible.

Les cellules endométriales apparaissent surtout vers la fin de la phase menstruelle et pendant la première partie du cycle entre le 5e et le 9e jour. En dehors de cette période, leur présence dans les frottis cervicaux est anormale, et doit faire redouter l'existence d'un processus hyperplasique bénin ou d'un adénocarcinome du corps utérin.

II. - LES ELEMENTS D'ACCOMPAGNEMENT.

Ils manquent rarement sur les étalements, mais leur nombre est extrêmement variable.

A. - Les hématies :

Elles sont pratiquement toujours présentes, le grattage cervical déterminant une hémorragie minime dans presque tous les cas, mais on les rencontre en grande abondance dans des conditions pathologiques variées : lésions inflammatoires, et à plus forte raison, tumorales.

B. - Le polynucléaires :

Ils sont souvent englobés dans les traînées de mucus. Ils présentent le même aspect que sur les frottis sanguins, leur coloration étant naturellement différente. Les prélèvements sont parfois constitués par une véritable « purée de polynucléaires » dans les infections vaginales et cervicales.

C. - Les histiocytes :

Leur nombre, leur forme et leur taille varient énormément. Tous les intermédiaires existent entre le petit monocyte et des éléments de grande taille, les plus volumineux que l'on peut observer sur un frottis. Ce sont, en général, des cellules arrondies ou ovalaires, le cytoplasme basophile a un aspect spumeux, nuageux, car il contient des inclusions protoplasmiques et des vacuoles plus ou moins nombreuses ; les limites cytoplasmiques sont souvent très vagues. Le noyau peut être rond ou allongé, en forme de *biscuit*, de *fer à cheval*, parfois excentrique.

Ces cellules viennent du système réticulo-endothélial. Leur fonction est essentiellement phagocytaire. Leur nombre augmente dans des conditions pathologiques, et c'est dans ces états atypiques que l'on rencontre des histiocytes géants, multinucléés, qui peuvent parfois prêter à confusion avec des cellules malignes et être une source d'erreurs.

D. - La flore vaginale :

Les bacilles de Doederlein sont les seuls germes contenus normalement dans le vagin, mais nous verrons plus loin que l'on trouve souvent, au cours des infections génitales, des cocci ou des parasites ; le trichomonas vaginalis est le plus facilement reconnaissable.

LA CYTOLOGIE ATYPIQUE NON CANCEREUSE

Ce paragraphe est destiné à montrer les différences essentielles entre les cellules néoplasiques et les cellules atypiques, dont les modifications expriment les signes de souffrance cellulaire. Elles présentent, en effet, des anomalies qui se retrouvent au niveau des cellules cancéreuses, mais elles sont presque toujours isolées, et c'est ce caractère particulier, associé au contexte clinique qui permettra de les distinguer. Nombreux sont les cas où apparaissent des cellules atypiques : lésions inflammatoires ou parasitaires, processus irritatifs, hyperplasies et tumeurs bénignes. Nous étudierons plus loin toutes ces affections, notre but, dans ce chapitre est de décrire uniquement la morphologie et la structure de la cellule anormale non cancéreuse.

Toutes les cellules peuvent être intéressées, mais celles de l'épithélium cylindrique de l'endocol sont fréquemment atteintes, car elles répondent promptement à une agression et cicatrisent rapidement. Quoiqu'il en soit, on peut noter des altérations cytoplasmiques et des altérations nucléaires.

I. — LES MODIFICATIONS DU CYTOPLASME

A. - Les modifications de taille et de forme :

Les cellules prennent des formes bizarres, rappelant celles des cellules malignes, et leur taille varie de façon considérable.

B. - Les modifications des affinités tinctoriales du protoplasme :

Le cytoplasme prend fortement les colorants. Il y a un certain degré d'hyperchromatisme, surtout marqué avec les cellules malpighiennes pour les colorants acides. Cette acidophilie inflammatoire est attribuée à une pseudo-cornification.

II. - LES MODIFICATIONS DU NOYAU.

Les cellules atypiques d'origine inflammatoire ou irritative présentent un élargissement du noyau, limité cependant à une légère anisonucléose. Les bords nucléaires sont flous et indistincts, le noyau a tendance à prendre une forme irrégulière, parfois multilobée. Mais toutes ces irrégularités nucléaires sont minimes et peu accusées ; en outre, la chromatine est strictement normale, le nucléole n'est ni hypertrophié, ni multiplié ; elles ne résistent pas à un examen attentif. Plus délicat est le diagnostic différentiel avec les cellules du type « précancer cell complex » de Ayre [1, 2, 3, 5, 7], où toutes les altérations précédentes, aussi bien cytoplasmiques que nucléaires, sont plus importantes, sans atteindre cependant celles des cellules malignes.

Les problèmes posés au cytologiste sont suffisamment complexes, et nous croyons qu'il est nécessaire de les simplifier au maximum. Aussi, dans l'ignorance où nous sommes actuellement de la signification de ces cellules pré-cancéreuses qui ne préjugent en rien du développement ultérieur d'une véritable tumeur maligne, nous préférons ne pas employer ce terme qui peut facilement prêter à confusion et considérer ces cellules uniquement comme des cellules atypiques, quelle que soit leur origine.

LA CYTOLOGIE MALIGNE

Le diagnostic du cancer du tractus génital de la femme, en cytologie exfoliative, est basé sur la propriété de desquamation intense que possèdent les tissus cancéreux. Les critères de malignité s'appuient sur les modifications de structure des cellules individuelles et sur les altérations des groupes cellulaires, les cellules desquamant à l'état isolé ou en placards sous forme de petits fragments de tissu, véritables « micro-biopsies ».

Cependant, et c'est ce qui a empêché bien des histologistes d'accorder leur faveur à cette méthode, l'intérêt est centré surtout tout sur les caractères morphologiques des cellules individuelles, alors qu'en anatomo-pathologie c'est l'architecture tissulaire dans son ensemble qui est étudiée ; le degré d'infiltration est apprécié en plus des anomalies cellulaires.

Les travaux de Papanicolaou et Traut [117], Gates et Warren [48], Ayre [7], ont pu établir les critères de malignité et on peut affirmer que la cytologie, grâce aux progrès réalisés, approche la précision de l'anatomie pathologique dans la reconnaissance des tumeurs malignes.

Nous étudierons :

— Les modifications de la cellule isolée,
— Les modifications des cellules dans les placards cellulaires,
— Les critères indirects (aspect général du frottis).

I. — LES MODIFICATIONS DE STRUCTURE DES CELLULES ET DE LEURS NOYAUX

A. - Les altérations du noyau :

1° *Les variations de taille et de forme.* — Le noyau cancéreux est souvent très volumineux, même monstrueux, mais il conserve parfois une taille presque normale, en particulier dans les adénocarcinomes. L'augmentation de la taille du noyau au delà des limites normales bouleverse le rapport nucléo-cytoplasmique,

le cytoplasme ne subissant pas une hypertrophie proportionnelle à celle du noyau.

Les formes les plus variées d'anomalies nucléaires peuvent se rencontrer depuis le petit noyau pycnotique jusqu'à l'énorme noyau hyperchromatique. L'élévation du rapport nucléo-cytoplasmique est certainement un des meilleurs critères de malignité, mais des lésions bénignes ou inflammatoires sont aussi la cause de cette modification.

2° *Les anomalies chromatiniennes.* — La chromatine est, en principe, régulièrement répartie à l'intérieur du noyau. Dans les cellules cancéreuses, la chromatine, en général abondante, est distribuée irrégulièrement en mottes, en petits amas bourgeonnants, découpée en ramures ; ses bords sont déchiquetés. Les amas de chromatine provoquent une coloration plus intense du noyau qui apparaît hyperchromatique. Nous avons vu que les acides nucléiques peuvent être mis en évidence par des techniques de coloration spéciale.

3° *Les nucléoles.* — Ce sont de petites formations sphériques denses. Il y en a le plus souvent un ou deux. Ils sont colorés en rouge foncé par la méthode de Harris-Shorr. La cellule néoplasique présente des nucléoles plus nombreux et surtout plus volumineux. Certains auteurs ont attiré l'attention sur la valeur et l'augmentation du rapport nucléolo-nucléaire.

4° *La multinucléation et la multilobulation.* — On peut voir dans les cellules malignes deux ou trois noyaux anormaux et parfois plus, mais ce phénomène est assez rare et on rencontre plutôt un noyau bourgeonnant séparé en plusieurs lobes par des ponts de substance nucléaire. Toutes ces modifications structurales n'ont de valeur que si elles sont associées à d'autres atypies nucléaires. Il n'est pas inutile de rappeler que des cellules inflammatoires et des histiocytes géants peuvent contenir de nombreux noyaux.

5° *La membrane nucléaire.* — Elle subit un épaississement marqué, mais ce fait ne peut pas être considéré en lui-même comme un critère valable.

6° *Les mitoses.* — Les préparations histologiques montrent, en général, des mitoses en abondance en cas de cancer. Sur les frottis, elles sont extrêmement rares et nous n'en avons jamais rencontré personnellement. D'ailleurs, leur valeur diagnostique est toute relative.

B. - Les modifications du cytoplasme :

1° *Les modifications des affinités tinctoriales.* — Certains types de cellules malignes présentent une acidophilie ou une basophilie prononcée. Les cellules néoplasiques acidophiles sont plus fréquentes dans les épithéliomas épidermoïdes, en particulier du vagin, mais l'acidophilie peut résulter d'une kératinisation de l'épithélium vaginal ou cervical.

Pour Oberling [106], les cellules éosinophiles sont des cellules mortes provenant des zones tumorales superficielles. Les cellules qui prennent le colorant basique sont des cellules vivantes desquamées des zones plus profondes.

Oberling, Bernard, Gauthier et Haguenau [107] ont étudié, grâce au microscope électronique, le développement des structures basophiles du cytoplasme qui est en relation étroite avec l'intensité de la synthèse protéique. Ils ont ouvert ainsi une voie nouvelle, pleine de promesses pour l'exploration du processus de cancérisation.

2° *Les inclusions protoplasmiques.* — Des granulations pigmentaires, des leucocytes, des débris cellulaires sont susceptibles d'être phagocytés par des cellules épithéliales normales ou cancéreuses. Les inclusions de leucocytes se voient surtout dans les adénocarcinomes de l'endomètre.

3° *Les vacuoles.* — Une vacuolisation marquée du cytoplasme est fréquente dans les cellules de l'adénocarcinome, mais elle n'est nullement pathognomonique, on l'observe aussi dans les cellules endométriales après un curettage, dans les cellules inflammatoires ou irradiées. Ces altérations de la structure du cytoplasme ne sont absolument pas spécifiques et ne permettent pas de faire le diagnostic de cancer.

C. - Les modifications de la cellule dans son ensemble :

Elles consistent en :

1° *Augmentation de la taille de la cellule :* hypertrophie cellulaire.

2° *Altération de la forme de la cellule :* On a pu individualiser plusieurs types de cellules de formes bizarres, principalement dans les épithéliomas épidermoïdes du col bien différenciés :

— cellules allongées ressemblant à des fibrocytes : cellules fibres ("fiber-cells", "snake-cells" des auteurs américains) ;

— cellules en têtard allongées, à gros noyau excentrique ("tadpole-cells") ;

— cellules en haltères.

3° *Dégénérescence et nécrose :* Ce sont des signes de relative présomption. La nécrose est observée dans les cancers utérins, mais dégénérescence et nécrose ne sont pas en elles-mêmes des preuves absolues de malignité. Leur constatation doit cependant attirer l'attention, car si elles sont quelquefois associées à des signes de souffrance épithéliale, elles se voient aussi au contact de cellules franchement néoplasiques.

II. — LES CRITERES BASES SUR LES CORRELATIONS CELLULAIRES

1° *Irrégularités des placards de cellules desquamées ;*

2° *Anisocytose et anisokaryose :* Variations importantes de la taille des noyaux et des cellules à l'intérieur d'un même groupe cellulaire. C'est un des signes les plus constants de la malignité ;

3° *Limites cellulaires indistinctes ;*

4° *Présence sur les frottis de placards cellulaires denses.*

III. - LES CRITERES INDIRECTS. ASPECT GENERAL DES FROTTIS.

Le groupement des éléments cytologiques est extrêmement important à étudier. A côté des cellules normales ou cancéreuses, on trouve, dans les frottis, d'autres éléments qui fournissent des renseignements précieux sur le diagnostic.

1° *Les hématies.* — Cliniquement, une hémorragie génitale anormale, en dehors des règles ou après la ménopause, est un signe d'appel. Dans les frottis positifs, il y a toujours des hématies en plus ou moins grande abondance, même si la malade ne présente pas encore d'écoulement sanguin. Et ceci est tellement vrai, que si un frottis montre des cellules anormales sans hématies, il faut être très réservé dans l'interprétation : il s'agit souvent alors d'une tumeur bénigne ou d'une lésion inflammatoire.

2° *Les leucocytes.* — Ce sont des éléments communs et constants dans le cancer. Les lymphocytes et les plasmocytes sont rares, les polynucléaires, au contraire, toujours nombreux, groupés en amas compacts.

3° *Les histiocytes.* — Leur présence est constante sur tous les prélèvements néoplasiques où ils sont, en général, nombreux, ce qui rend le diagnostic difficile. Très polymorphes, dans quelques cas, leur activité phagocytaire et proliférative est importante et ils apparaissent sous forme de cellules géantes multinuclées. Leur noyau n'est jamais hyperchromatique et leur cytoplasme spumeux et vacuolaire permet à un cytologiste entraîné de les distinguer des cellules malignes. Ils sont cependant responsables d'un grand nombre d'examens faussement positifs.

Si on examine en détail tous les critères dont nous venons de parler, on constate qu'aucun critère isolé n'est suffisant pour affirmer l'existence de cellules malignes. Toutes ces altérations morphologiques, ces modifications cellulaires et nucléaires peuvent s'observer isolément dans des cellules apparemment normales.

Le diagnostic de cancer ne sera envisagé que si l'on retrouve, dans un grand nombre de cellules, un ensemble d'anomalies caractéristiques.

Et avec Pundel [25], nous pensons que :

« L'anisocytose et l'anisonucléose combinées, associées à l'hyperchromatisme, ainsi que la répartition anormale de la chromatine représentent les caractères essentiels des cellules cancéreuses ».

LES CORRELATIONS HISTO-CYTOLOGIQUES

Nous avons consacré nos trois premiers chapitres à une étude détaillée des différents types cellulaires normaux ou anormaux. Leur connaissance parfaite est la base même de la méthode cytologique. Nous voudrions maintenant nous placer dans un cadre plus général, et envisager les relations étroites qui existent entre l'anatomie pathologique et la cytologie. Comment se présentent, sur les étalements, les éléments recueillis au cours des

— lésions inflammatoires,

— affections bénignes,

— tumeurs malignes.

Quel est l'aspect d'ensemble du frottis dans chacun de ces cas ? C'est ce que nous allons essayer de montrer.

I. - LESIONS INFLAMMATOIRES

Nous avons été frappés par le nombre considérable de femmes présentant des lésions de ce type : inflammations aiguës ou chroniques du vagin et du col, inflammations à trichomonas en particulier.

A. - Les vaginites et cervicites non spécifiques :

Elles sont la cause la plus fréquente de la cytologie atypique. Elles s'accompagnent toujours de lésions histologiques de l'épithélium vaginal ou cervical, avec infiltrations leucocytaires à polynucléaires ou lympho-plasmocytaires. Le stroma est aussi infiltré et montre des zones de nécrose si le processus est chronique. Ceci se traduit, sur les prélèvements, par une grande variété et un grand nombre de cellules inflammatoires :

— des histiocytes et des polynucléaires,
— la présence occasionnelle de sang,
— des cellules épithéliales atypiques variées.

a) L'augmentation des histiocytes et des polynucléaires est importante. Ils sont groupés en placards et enrobés dans le mucus cervical.

b) Le nombre et la forme des cellules épithéliales atypiques varient avec la localisation, le type et l'étendue de la lésion. Dans certains cas, il y a une prédominance des cellules malpighiennes exo-cervicales ; dans d'autres cas, les cellules glandulaires endocervicales sont en majorité.

Les cellules peuvent prendre des formes irrégulières et parfois bizarres, souvent allongées ; leur cytoplasme contient des vacuoles plus ou moins nombreuses.

Le cytoplasme et le noyau sont plus fortement colorés que dans les cellules normales, ce qui donne une impression d'hyperchromatisme et peut induire en erreur le cytologiste inexpérimenté. Mais s'il existe aussi des modifications nucléaires notables, le rapport nucléo-cytoplasmique n'est jamais perturbé.

La connaissance de ces altérations cytologiques est indispensable si l'on ne veut pas s'exposer à commettre des erreurs qui pourraient être graves de conséquences.

B. - Les infections a trichomonas :

Ce parasite est très fréquent dans les sécrétions vaginales et cervicales et principalement au cours de la seconde partie du cycle, et aux alentours de la période menstruelle. Il détermine, dans la plupart des cas, une inflammation des muqueuses génitales qui donne au frottis un aspect caractéristique.

Il y a une augmentation considérable du nombre des cellules acidophiles dont les noyaux sont entourés d'un halo clair très nettement visible (Papanicolaou et Traut [117]). Ce phénomène est considéré par Pundel [25] comme presque pathognomonique de l'infection.

Les trichomonas apparaissent comme de petits corpuscules colorés en vert pâle, arrondis ou ovalaires, et de taille très variable ; leur noyau, elliptique, est habituellement situé à l'un des pôles de la cellule. Leur morphologie normale n'est pas conservée par suite de la fixation à l'alcool-éther, et les flagelles ne se voient pour ainsi dire jamais sur les prélèvements.

Les altérations cellulaires provoquées par l'infection à trichomonas sont marquées, l'aspect des cellules étant voisin de celui rencontré dans les dyskarioses décrites par Papanicolaou, et dans le « précancer cell complex » de Ayre [7]. C'est dire combien il faut être prudent dans l'interprétation.

C. - Les endométrites et les salpingites :

Les endométrites sont caractérisées par une augmentation du nombre des cellules inflammatoires et par une infiltration leucocytaire importante des placards de cellules endométriales, les leucocytes étant surtout disséminés entre les cellules. Les lymphocytes et les plasmocytes se voient beaucoup moins souvent que sur les préparations histologiques. Le grattage cervical ramenant des cellules endométriales en dehors de la menstruation ne pourra que faire soupçonner le diagnostic. Il ne sera établi sûrement qu'avec l'aspiration endométriale.

D. - La tuberculose génitale :

Personnellement, nous n'en avons jamais diagnostiqué un seul cas par la méthode cytologique. Pundel [125] en rapporte plusieurs exemples, et pour lui, le frottis présente un aspect particulier et caractéristique. Il est constitué par :

— des histiocytes,

— de grandes cellules isolées, arrondies (40-80 μ), colorées intensément en vert ou en bleu foncé. Les limites cellulaires sont nettes, le cytoplasme est homogène et contient 5 à 30 noyaux ovalaires avec un nucléole bien visible.

Ces cellules pourraient être assimilées à des cellules du type Langhans, retrouvées constamment sur les coupes histologiques en cas de tuberculose et parfois signalées en cyto-diagnostic bronchique.

II. — LES HYPERPLASIES BENIGNES

Les proliférations utérines bénignes s'accompagnent de signes cliniques qui peuvent en imposer pour des affections malignes. Elles se traduisent, en effet, dans la majorité des cas, par des manifestations hémorragiques qui nécessitent la mise en œuvre de toute une série d'examens complémentaires et maintenant du cyto-diagnostic.

Par prolifération bénigne, il faut entendre :

— les hyperplasies de la muqueuse utérine,

— les polypes d'origine cervicale et endocervicale,

— les fibromes utérins.

Ces lésions bénignes desquament au même titre que les tumeurs malignes et les cellules desquamées, souvent anormales, viennent compliquer d'autant le travail du cytologiste.

A. - Les hyperplasies endométriales :

Le diagnostic différentiel des hyperplasies gladulo-kystiques, des métroses hyperplasiques avec les adénocarcinomes de l'endomètre est très délicat. Il s'agit souvent d'une nuance, d'un détail qui n'est pas toujours aisé à saisir, et nous avons hésité bien des fois devant des aspects cytologiques atypiques chez des femmes après la ménopause avant de trancher la question. D'ailleurs comme nous le verrons en étudiant nos statistiques, les hyperplasies de l'endomètre sont responsables d'une partie de nos examens considérés à tort comme positifs, et d'un grand nombre de frottis que nous avons rangés dans la classe III de Papanicolaou.

L'hyperplasie est, en général, le résultat d'une stimulation œstrogénique prolongée, qu'elle soit médicamenteuse ou spontanée, liée à une réceptivité particulière de l'endomètre. Le symptôme primordial de cette affection est une hémorragie utérine persistante.

Ses *caractères histologiques* sont bien particuliers : l'endomètre épaissi présente des formations glandulaires rondes ou ovalaires très irrégulièrement réparties. La forme et la taille de ces glandes est variable : certaines ont une lumière étroite, mais la plupart sont dilatées et même kystiques. Ces glandes sont bordées par un épithélium cylindrique ou cubique de hauteur variable, parfois pluristratifié ; quelques cellules bordantes sont augmentées de volume, leur cytoplasme est clair, parsemé de petites vacuoles. L'existence de mitoses et de noyaux hyperchromatiques n'est pas exceptionnelle. Le stroma, parcouru de vaisseaux dilatés, est infiltré de petites cellules rondes.

Ses *caractères cytologiques* sont loin d'être aussi nets. Les cellules anormales desquament en placards, elles sont très rarement isolées. Elles apparaissent dans le champ microscopique au milieu de cellules superficielles plates, basophiles et acidophiles, qui témoignent d'une activité œstrogénique importante.

Les cellules atypiques sont des cellules cylindriques endométriales ou endocervicales de forme variable ; leur contour est régulier, le cytoplasme parfois vacuolaire. Le noyau est régulier, mais volumineux et hyperchromatique. Par contre, il n'y a aucun critère de malignité, et le rapport nucléo-cytoplasmique n'est pas augmenté.

Ces modifications cytologiques ressemblent beaucoup à celles de l'adénocarcinome, et on comprend alors pourquoi la confusion est possible.

B. - Les polypes cervicaux et endocervicaux :

Ils sont souvent mis en évidence par l'examen au spéculum lorsqu'ils sont extériorisés.

Ils se traduisent, *au point de vue histologique,* par de nombreux prolongements papillaires de la muqueuse cervicale ou endocervicale. L'épithélium qui borde la muqueuse est de type cylindrique haut et repose sur une membrane basale bien limitée. Le tissu de soutien sous-jacent présente une vascularisation importante et une légère réaction inflammatoire chronique.

Il sont caractérisés, *au point de vue cytologique,* par des placards de cellules endocervicales ou endométriales qui montrent de l'anisocytose sans aucune modification de nature maligne dans l'architecture du noyau.

Les polypes endocervicaux peuvent présenter de véritables fragments polypoïdes, c'est-à-dire des amas de cellules anormales avec irrégularité dans la taille du noyau.

Les polypes de l'endomètre montrent surtout des cellules endométriales de taille et de formes variées sans caractère de malignité.

C. - Les fibromyomes :

Ce sont des tumeurs constituées par la prolifération de fibres musculaires lisses et par du tissu conjonctif. Sur la coupe, les fibres musculaires lisses sont groupées en faisceaux tourbillonnant en tous sens. Le tissu conjonctif est étroitement lié au tissu musculaire, à tel point que Masson [85] et Letulle [75] pensent qu'il s'agit d'une véritable métaplasie des fibres musculaires en fibres conjonctives.

Ils se développent seulement pendant la période d'activité génitale chez des femmes dont l'état hormonal est instable, et qui présentent un syndrôme d'hyperfolliculinie.

Les frottis, en effet, sont souvent de type hyperoestrogénique, avec des cellules superficielles plates, très larges, à noyau pycnotique, et dont le cytoplasme contient parfois des granulations péri-nucléaires.

Mais, l'exploration biologique montre que le syndrôme hyperfolliculinique s'accompagne, le plus souvent, d'une insuffisance lutéale qui apparaît comme le signe essentiel. Geller, dans sa thèse, bâtit une nouvelle théorie physio-pathologique de ce syndrome qui, dit-il, « peut être envisagé comme l'expression d'une hyperactivité globale de l'hypophyse, liée à une insuffisance ovarienne primitive ».

En réalité, la méthode cytologique ne nous a jamais permis de poser le diagnostic de polype ou de fibrome. Nous pouvons seulement penser qu'il s'agit d'un processus hyperplasique bénin.

Cependant, l'aspect morphologique des atypies cellulaires laisse souvent un doute quant à leur nature bénigne ou maligne. H. Kritter et C. Herovici [72 - 73] ont mis au point une technique de coloration cytochimique, dérivée de la méthode de Unna-

Pappenheim, qui est susceptible de mettre en évidence les deux acides nucléiques du noyau, et de montrer l'augmentation de taille du nucléole constitué par l'acide ribonucléique. Cette modification de taille du nucléole serait, pour ces auteurs, un élément primordial dans le diagnostic des hyperplasies bénignes.

Cette technique, dont l'intérêt est incontestable, n'a pas encore reçu d'application pratique en cytologie courante.

Et nous pensons qu'il est plus simple de se baser sur d'autres critères pour établir un diagnostic. Les altérations cytologiques liées à des lésions bénignes demeurent discrètes et on peut écarter le soupçon de malignité en tenant compte de la forme régulière des noyaux et de la distribution de la matière chromatinienne.

III. — LES TUMEURS MALIGNES

Les tumeurs malignes des organes génitaux de la femme sont extrêmement fréquentes, puisque le cancer du col utérin représente à lui seul à peu près le tiers des cancers féminins.

Nous avons déjà insisté sur le problème du diagnostic précoce de ces tumeurs ; il se pose ici avec une acuité toute particulière et revêt une actualité constante. Et c'est précisément dans le domaine gynécologique que la cytologie exfoliative est susceptible de rendre les plus grands services. Mais le diagnostic ne doit pas seulement être précoce, il doit aussi être certain, fondé sur des constatations histologiques précises, permettant de connaître la nature de la tumeur, son degré de malignité et ses potentialités évolutives.

Les progrès de la thérapeutique au cours de ces dernières années ont fait naître de grands espoirs. Le cancer du col utérin à sa phase initiale, alors que la maladie est encore une maladie locale, est curable dans un grand nombre de cas, à condition qu'un traitement adéquat soit appliqué sans retard. Or, ce traitement diffère sensiblement selon le type de néoplasme malin considéré, et c'est à l'histologiste que nous demandons de nous fournir ce renseignement.

On comprend ainsi l'intérêt incontestable, à la fois clinique, thérapeutique et pronostique, de la classification histologique des cancers utérins dont l'étude a dernièrement été reprise à l'occasion du Congrès de chirurgie de 1955 et de la discussion du rapport sur le traitement des tumeurs malignes du col.

La cytologie et l'anatomie-pathologique sont donc inséparables ; c'est pourquoi nous verrons :

— d'une part, la classification histologique des tumeurs malignes d'origine génitale.

— d'autre part, les caractères cytologiques spéciaux de ces tumeurs.

LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

On peut classer par ordre de fréquence les cancers du tractus génital de la femme révélés par la cytologie, en trois groupes :

— Les tumeurs du col utérin,

— Les tumeurs du corps utérin,

— Les autres tumeurs : ovaires, vulve, vagin, trompes, beaucoup plus rares.

A - Les tumeurs du col utérin :

Il y en a deux variétés histologiques principales : les épithéliomas malpighiens épidermoïdes et les épithéliomas cylindriques.

1° Les épithéliomas épidermoïdes :

Ce sont des tumeurs résultant de la prolifération abondante et désordonnée de cellules épithéliales douées de multiples propriétés anormales.

Nous envisagerons brièvement leurs différents aspects à la lumière de la littérature classique française et anglo-saxonne pour examiner ensuite, plus en détail, la conception actuelle des histologistes modernes. Enfin, le problème de l'épithélioma intra-épithélial qui a fait l'objet de nombreux travaux, et suscite encore des discussions passionnées, retiendra particulièrement notre attention.

a) *Les auteurs français :*

— Masson [85] (1923), distingue deux formes d'épithéliomas épidermoïdes assez bien tranchées qui correspondent au mode de différenciation et à la perfection plus ou moins grande de la différenciation des éléments tumoraux.

1°) *Les épithéliomas spino-cellulaires,* ou pavimenteux stratifiés, dont les cellules atteignent, à un moment donné, le stade ultime de la différenciation : la cellule épineuse. Ces cellules s'ordonnent en couches concentriques lamellaires et constituent « la perle » ou « le globe corné ».

Suivant la disposition plus ou moins régulière et les aspects plus ou moins variés des travées cancéreuses, il en décrit deux types :

— l'épithélioma spino-cellulaire lobulé,

— l'épithélioma spino-cellulaire trabéculaire.

2°) *Les épithéliomas baso-cellulaires,* ou pavimenteux tubulés, dont les cellules ne se différencient pas et conservent une structure voisine de celle des cellules basales. Ces cellules constituent des nodules ou des travées irrégulières anastomosées au hasard.

Certains épithéliomas baso-cellulaires subissent un début de différenciation et « passent au spino-cellulaire ». Ce sont les épithéliomas mixtes.

— Letulle [75] (1931) reprend la description faite par Masson sur laquelle nous ne reviendrons pas. Il change simplement la dénomination du troisième groupe : il les appelle *les épithéliomas intermédiaires,* association d'épithéliomas tubulés typiques avec des formations lobulées et des globes épidermiques.

— Roussy, Leroux et Oberling [133] (1933), s'appuient sur la classification plus ancienne de Darier et divisent les épithéliomas en trois variétés :

— *Les épithéliomas malpighiens spino-cellulaires,*

— *Les épithéliomas malpighiens baso-cellulaires,*

— *Les formes intermédiaires* : Darier et Ferrand en distinguent deux types :
— le type intermédiaire,
— le type mixte (coexistence sur la même coupe d'aspect spino-cellulaire et baso-cellulaire),
qui ne répondent peut-être pas à des caractères anatomiques bien définis. Aussi Roussy [133] et ses collaborateurs préfèrent adopter la dénomination suivante :
— épithélioma intermédiaire à tendance spino-cellulaire,
— épithélioma intermédiaire à tendance baso-cellulaire.

— L. Cornil [34], divise les épithéliomas épidermoïdes en trois groupes :

— *Les épithéliomas orthoplasiques,* qui présentent une ressemblance morphologique nette avec les formations normales. Ils comprennent :
— l'épithélioma baso-cellulaire,
— l'épithélioma spino-cellulaire,
— les épithéliomas mixtes.

— *Les épithéliomas métaplasiques :* où les cellules tumorales ont tendance à subir une différenciation vers un type cellulaire rappelant les éléments normaux. C'est dans ce groupe que rentrent les épithéliomas intermédiaires.

— *Les épithéliomas dysplasiques,* caractérisés par l'apparition d'éléments cellulaires distincts des éléments normaux. Ce sont les épithéliomas dyskératosiques type maladie de Bowen.

Cependant, L. Cornil préfère la classification suivante, basée sur des critères cliniques et histologiques beaucoup plus stables :

— Les épithéliomas baso-cellulaires,

— les épithéliomas spino-cellulaires
  — à globes épidermiques,
  — sans globes épidermiques,

— les épithéliomas intermédiaires et mixtes,

— les épithéliomas dyskératosiques, dont l'interprétation donne lieu à discussion.

b) *Les auteurs anglo-saxons :*

— Willis [164], décrit les carcinomes épidermoïdes du col dans leur ensemble.

— Ogilvie [108], par contre, en distingue trois formes :
  — les formes hautement différenciées,
  — les formes modérément différenciées,
  — les formes pauvrement différenciées.

c) *La conception des histologistes modernes :*

Nous avons adopté l'interprétation proposée par Delarue et Paillas [40] pour les tumeurs broncho-pulmonaires. Nous pensons, en effet, qu'elle est plus claire, plus simple, plus précise aussi, qu'elle répond à des entités anatomiques bien tranchées et qu'elle élimine des divergences de vue qui se sont manifestées entre les différents auteurs sur l'emploi des termes : épithélioma de type mixte et épithélioma intermédiaire. Elle est basée uniquement sur le degré de différenciation des cellules. On distingue :

— les épithéliomas indifférenciés anaplasiques,

— les épithéliomas peu différenciés immatures baso-cellulaires,

— les épithéliomas différenciés peu matures intermédiaires,

— les épithéliomas très différenciés, matures spino-cellulaires.

1° - *Les épithéliomas anaplasiques :* Exceptionnels, ils représentent le stade le plus immature. Ils sont appelés encore « cancer anépidermoïde » ou à « cellules sphéroïdales » par les auteurs anglo-saxons. Ces épithéliomas sont totalement indifférenciés, constitués par la juxtaposition de cellules arrondies ou ovalaires ; ces éléments n'offrent aucune ressemblance avec une architecture organique définie. Les cellules, de petite taille, sont tassées les unes contre les autres, arrondies, allongées, parfois polyédriques. Le noyau, très foncé, occupe la plus grande partie de la surface protoplasmique.

Le stroma de ces tumeurs est, en général, peu abondant.

2° - *Les épithéliomas peu différenciés baso-cellulaires :* Les cellules néoplasiques qui sont dépourvues de ponts d'union intercellulaires forment des travées bordées par des cellules cubiques ou cylindriques disposées assez régulièrement. Cette variété de tumeur constitue l'épithélioma baso-cellulaire des classifications antérieures.

3° - *Les épithéliomas différenciés :* Formes de passage entre les épithéliomas baso-cellulaires et les épithéliomas spino-cellulaires, leur dénomination la plus couramment admise est celle d'épithélioma intermédiaire. Pour un grand nombre d'auteurs, ce sont les épithéliomas épidermoïdes du col utérin les plus fréquents.

4° - *Les épithéliomas très différenciés :* Ils sont caractérisés par la présence, dans les boyaux néoplasiques, de filaments d'union intercellulaires, et en outre, par une maturation presque complète des cellules malignes. On observe des cellules cornées, des lobules parakératosiques ou même kératosiques.

d) *Le problème de l'épithélioma intra-épithélial :*

Ce n'est pas une question nouvelle, bien au contraire, puisque c'est en 1907 et en 1912 que deux auteurs allemands [138], [140], donnent une description des épithéliomas intra-épithéliaux. En 1926, Schiller [139], crée le terme d'épithélioma pré-invasif. Cependant, jusqu'à ces dernières années, il règne une grande confusion dans la classification clinique et histologique.

On distingue, du point de vue clinique, un stade 0 dans lequel J.-W. Meigs et A. Brunschwig [27], en 1952, font rentrer les cancers intra-épithéliaux (pré-invasifs) et les micro-carcinomes (invasifs). Grigouroff [57], propose une autre classification :

— un stade 0 vrai (épithélioma intra-épithélial),
— un stade 0 infiltrant (épithélioma invasif asymptomatique).

Au point de vue histologique, les noms se sont multipliés :
— préclinical cancer (Ayre) [1], [2], [3], [5] ;
— cancer pré-invasif (Schiller) [139] ;
— carcinome « in situ » (Broders) [26] ;
— intra-épithélial carcinoma (Galvin et Te Linde) [47].

En réalité, c'est seulement à la suite du Congrès de Gynécologie d'Alger, en 1952, et du Congrès de Chirurgie qui a tenu récemment ses assises à Paris, qu'un groupe de cliniciens et d'anatomo-pathologistes, sous l'impulsion de Moricard [93], [96], et de Funck-Brentano [44], [45], [46], a donné une définition assez précise du stade 0, qui est adoptée par la plupart :

« Lésion limitée au col, ne présentant, à l'examen gynécologique, aucun caractère habituel du cancer du col, alors que l'examen histologique révèle un aspect d'épithélioma intra-épithélial ».

C'est donc ce terme d'*épithélioma intra-épithélial* qui a été retenu, car « il ne préjuge en rien, ni de l'étalement en surface, ni de l'invasion à venir ».

En effet, il s'agit « d'une lésion néoplasique maligne du revêtement du col, sans envahissement du tissu conjonctif sous-épithélial ».

L'un des critères histologiques essentiels du cancer, qui est l'invasion du stroma par les cellules néoplasiques, manque ici, ce qui rend le diagnostic particulièrement délicat. Ce diagnostic est basé sur certains critères topographiques et cytologiques.

— *Les anomalies cellulaires :*

— *Le cytoplasme :* irrégularité de taille et de forme des cellules ; basophilie du cytoplasme ; présence de grandes cellules claires ; diminution ou disparition du glycogène et augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique.

— Les *atypies nucléaires :* multiplicité et gigantisme des noyaux qui sont souvent polylobés ; chromatine dense, irrégulière, foncée ; augmentation du nombre et de la taille des nucléoles.

— Les *mitoses* : elles se produisent jusque dans les couches superficielles de l'épithélium, en nombre excessif et anormal, avec possibilité de polyploïdie sur laquelle insiste Moricard [93, 96], mais qui est pratiquement très difficile à démontrer.

— *Les anomalies architecturales :* Toutes les cellules ont un aspect identique. Il existe une solution de continuité très nette et caractéristique entre l'épithélium normal et l'épithélium pathologique, marquée par une différence d'épaisseur et une différence de coloration.

Aucun de ces critères, pris individuellement, n'est spécifique ; ce n'est que s'ils sont tous réunis que l'on peut parler d'épithélioma intra-épithélial. La constatation de quelques-unes de ces anomalies ne permet pas de porter de diagnostic définitif, et il faut se garder de confondre ce cancer au début avec des lésions histologiquement très voisines. Parmi ces lésions non cancéreuses du col, il faut ranger :

- *Les lésions d'origine hormonale ou inflammatoire :*

— Les *hyperplasies,* qui sont caractérisées par une augmentation de l'épaisseur de toutes les couches de l'épithélium participant au processus ;

— Les *hypoplasies :* lésions diffuses avec diminution d'épaisseur de l'épithélium, associées à une insuffisance œstrogénique ;

— La *métaplasie pavimenteuse* des glandes cylindriques de l'endocol ; l'épithélium glandulaire est refoulé par le malpighien. La périphérie est formée d'une zone d'aspect pavimenteux, avec des cellules à noyaux réguliers. Les mitoses sont rares ou absentes. Au centre, on trouve des cellules cylindriques.

- *Les dystrophies :*

  — *La leucoplasie* avec hyperkératose, dont on connaît le rôle dans la genèse du cancer, et qui recouvre parfois un néoplasme sous-jacent. Elle se traduit par une hypertrophie des couches superficielles, mais les noyaux sont réguliers et les mitoses normales.

  — *Les dysplasies :* Seules, elles offrent de réelles difficultés de diagnostic différentiel. Toutes les formes de passage peuvent exister avec les épithéliomas intra-épithéliaux. Les altérations histologiques sont presque semblables, dans les dysplasies à noyaux irréguliers avec noyaux géants, nucléoles multiples et cellules bi-nucléées, où il existe un certain degré d'anaplasie. Moricard [96 - 96] considère que la lésion est encore bénigne s'il n'y a pas une importante modification des mitoses qui doivent rester localisées dans les couches profondes, mais tout ceci n'est qu'une question de nuances.

Il n'en est pas moins vrai qu'à l'heure actuelle, la discussion est loin d'être close ; si certaines de ces lésions dites bénignes sont susceptibles de se transformer en cancer invasif, rien ne prouve que l'épithélioma intra-épithélial devienne toujours invasif, et nous pouvons nous demander, avec Netter [100], si les caractères cytologiques et architecturaux relatés plus haut sont parfaitement valables. Il est possible que l'E.O.A. intra-épithélial ne représente pas un « stade » dans l'évolution d'un cancer vu à son tout début, mais une forme clinique particulière non seulement dans sa morphologie, mais également dans son évolution.

2° Les épithéliomas cylindriques :

Ils se développent aux dépens de la muqueuse de l'endocol. Beaucoup moins fréquents que les épithéliomas épidermoïdes, on ne les rencontre que dans 5 % des cas environ.

Leur structure histologique est pratiquement identique à celle des épithéliomas cylindriques du corps utérin. La sécrétion de mucus par les cellules tumorales permettrait à Willis [164] de faire la preuve de l'origine cervicale du néoplasme.

B. - Les tumeurs du corps utérin :

Elles prennent naissance au niveau de la muqueuse du corps de l'utérus ; il s'agit donc uniquement de cancers glandulaires, mais classiquement on en distingue deux variétés :

— les tumeurs cylindriques pures,
— les tumeurs cylindriques avec métaplasie malpighienne.

1° Les tumeurs cylindriques pures. — Elles ont une architecture glandulaire essentielle. Les cellules néoplasiques s'ordonnent en tubes de formes et de dimensions très irrégulières, orientés en tous sens. Ces replis tubuliformes sont tapissés d'une couche de cellules cylindriques hautes à protoplasme très coloré, avec un noyau volumineux, riche en chromatine et souvent en mitose. Le stroma est modifié par rapport au chorion cytogène normal.

Lorsque plusieurs assises de cellules cylindriques bordent ces formations glandulaires, la disposition ainsi créée rappelle celle de végétation papillaire ou même de cordons. Ce sont des variétés plus ou moins atypiques. Des variantes morphologiques ou architecturales du cancer du corps utérin ont été décrites ; elles ont été étudiées en particulier au congrès de Gynécologie de par M. Florentin. Il ne semble pas que ces divers aspects puissent s'apprécier au seul examen des frottis.

2° Les tumeurs cylindriques avec métaplasie malpighienne : les adéno-acanthomes :

La métaplasie épidermoïde des tumeurs du corps utérin est loin d'être exceptionnelle, et leur aspect est bien particulier. Les préparations anatomiques présentent à la fois des éléments glandulaires anormaux et des cellules malignes arrondies ou polymorphes, se groupant par endroits, en amas évoquant les globes épidermiques.

C'est sur la coexistence de ces deux types de cellules que se fonde le diagnostic d'adéno-acanthome.

C. - Les autres tumeurs :

1° Les tumeurs utérines :

a) *Les sarcomes utérins :* Les variétés histologiques sont nombreuses selon le tissu intéressé par la prolifération maligne.

Les deux formes principales sont le léiomyome et le sarcome indifférencié, mais, de toute façon, ce qui caractérise le sarcome c'est la disposition extrêmement anarchique des éléments cellulaires néoplasiques orientés en tous sens. Les cellules intéressées par le processus malin sont des cellules rondes ou plus souvent allongées, à noyaux très hyperchromatiques et fréquemment en mitose. Les monstruosités cellulaires et nucléaires sont particulièrement accentuées dans les sarcomes où l'on rencontre de véritables cellules géantes.

b) *Les épithélio-sarcomes :* Ils sont caractérisés par leur aspect polypoïde et leur grande malignité. Les images histologiques sont variables.

On trouve soit :

— tissu adénomateux et sarcomateux,

soit :

— sarcome et épithélioma —

sans préjuger des interprétations proposées pour expliquer de telles lésions.

c) *"Les Tumeurs mixtes" :* Les tumeurs hétérotypiques avec ostéome, chondrome, rhabdomyome sont absolument exceptionnelles.

d) *Les chorio-épithéliomes :* Ils réalisent un tableau histologique caractéristique. Les cellules trophoblastiques cylindriques ou alvéolaires sont souvent séparées par des espaces remplis de caillots sanguins et envahissent le tissu musculaire ; hémorragie et nécrose sont à des degrés variés tout à fait constants. Toutes les couches de l'épithélium participent au processus malin, avec parfois prédominance de l'une sur l'autre. Les noyaux sont volumineux, hyperchromatiques, mais les mitoses, plutôt rares, n'intéressent que les éléments de la couche de Langhans.

2° Les cancers du vagin et de la vulve : Recouverts d'une muqueuse malpighienne, le vagin et la vulve sont le siège d'épithéliomas épidermoïdes absolument identiques à ceux du col utérin.

3° Les tumeurs malignes de l'ovaire : L'anatomie microscopique des tumeurs primitives est très complexe et dépasse de beaucoup le cadre de notre sujet. Les tumeurs secondaires sont représentées surtout par des métastases d'épithéliomas digestifs (gastriques) et mammaires ; leur diagnostic cytologique est rarissime.

LES CARACTÈRES CYTOLOGIQUES DES TUMEURS MALIGNES

Nous avons donné, dans un chapitre précédent, les critères permettant de reconnaître sur les prélèvements les cellules néoplasiques. Est-il possible, par la méthode cytologique, de préciser notre diagnostic, d'affirmer qu'une tumeur est d'origine épidermoïde ou cylindrique, de déterminer avec exactitude son degré de différenciation ?

Nous avons rassemblé pour l'élaboration de ce travail 170 observations de cancers utérins ou vaginaux dépistés par frottis ; dans près de la moitié des cas, il a été possible d'en indiquer la nature histologique.

Les tumeurs malignes des organes génitaux féminins présentent des caractères cytologiques spéciaux. La description des auteurs américains a été reprise et complétée par Pundel, Bourg et Gompel [25].

A. - Les tumeurs du col utérin :

1° **Les épithéliomas épidermoïdes :**

Les modifications cytologiques sont assez prononcées et intéressent non seulement la structure nucléaire, mais aussi la morphologie du cytoplasme et de la cellule tout entière.

a) *L'épithélioma indifférencié :* Les cellules desquamées sont de petite taille, rondes ou ovalaires, assez semblables aux cellules basales, et se présentent le plus souvent, groupées en placards. Il n'y a pas de variations importantes à l'intérieur même des placards cellulaires.

— Le *noyau* est volumineux, rond ou ovalaire et occupe la presque totalité de la cellule. Le rapport nucléo-cytoplasmique est, par conséquent, fortement augmenté et tend vers l'unité. La chromatine est ramassée en mottes, dense. Le ou les nucléoles, bien reconnaissables à leur coloration brun-rouge, sont hypertrophiques.

— Le *cytoplasme,* réduit à une mince couronne entourant le noyau, est généralement basophile.

Papanicolaou [116, 117, 118], Graham et Mac Graw [56] signalent l'existence de cytolyse et de dégénérescence cellulaire.

b) *L'épithélioma différencié :* Pour Pundel [25], il est moins fréquent que la forme précédente. Nos statistiques montrent, au contraire, une prédominance très nette des épithéliomas différenciés de type intermédiaire ou spino-cellulaire, mais cela tient certainement, d'une part, au fait que le diagnostic en est plus facile, d'autre part, au fait que nous avons été dans l'impossibilité de préciser la nature histologique dans un grand nombre de cas d'épithéliomas indifférenciés.

Le diagnostic, en effet, est plus facile pour deux raisons :

— Les phénomènes inflammatoires sont relativement peu importants,

— Les monstruosités cellulaires et nucléaires sont abondantes.

Le polymorphisme cellulaire est accusé. Les éléments, groupés en placards, sont parfois reliés entre eux par des ponts ou filaments d'union intercellulaires, mais les cellules isolées sont peut-

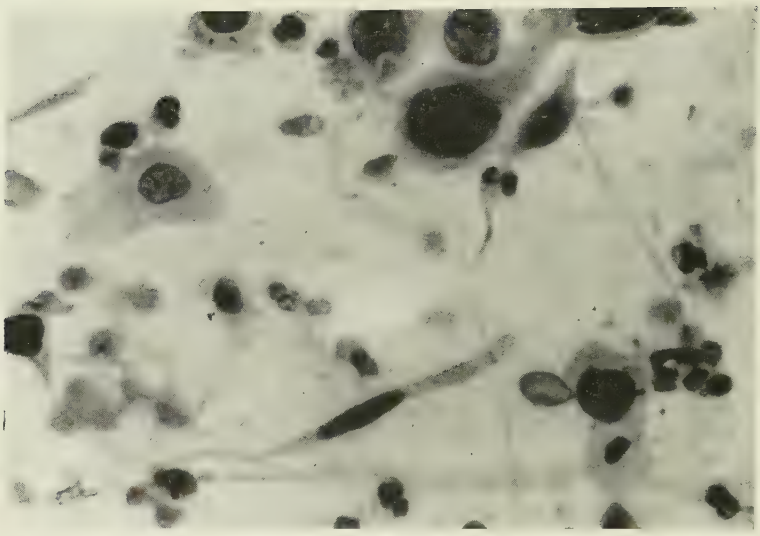

FIG. 1. — Frottis n° 3.354 CY
Une cellule fibre entourée de quelques cellules épidermoïdes néoplasiques moins différenciées.

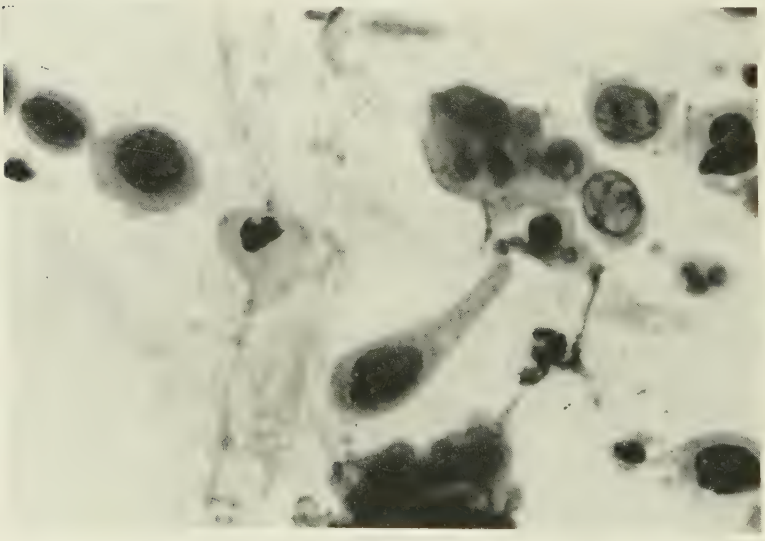

FIG. 2. — Frottis n° 3.354 CY
Une cellule néoplasique en forme de massue avec vacuolisation du protoplasme et noyau bourgeonnant. Au-dessus, deux cellules malignes indifférenciées avec accentuation du contour nucléaire.

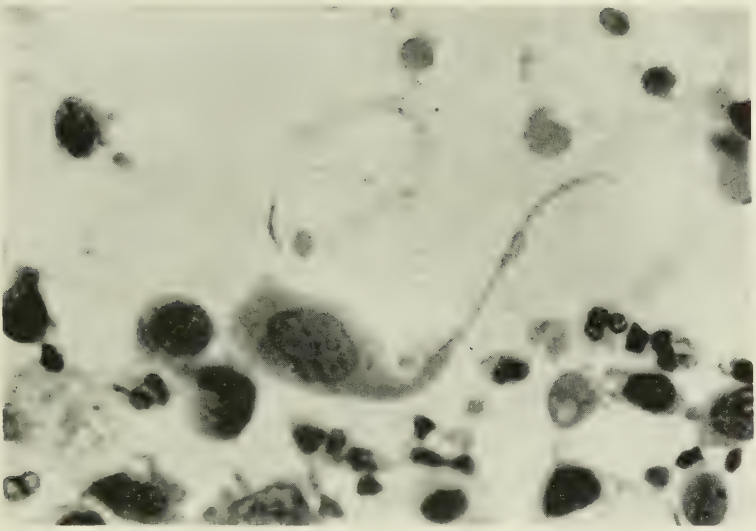

FIG. 3. — Frottis n° 3.354 CY
Cellule « tétard » dans un épithélioma épidermoïde très différencié.

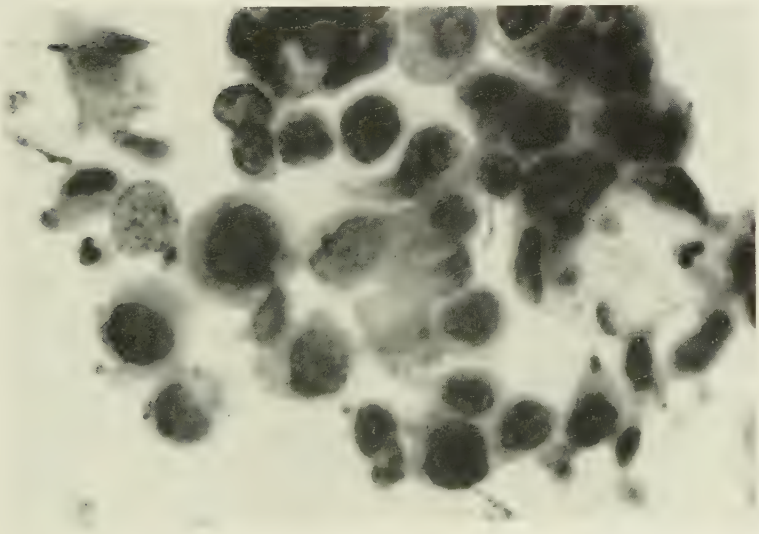

FIG. 4. — Frottis n° 3.354 CY
Un groupe de cellules épidermoïdes présentant tous les caractères des cellules néoplasiques à différents stades de différenciation. En haut et à gauche, on remarque un noyau nu monstrueux.

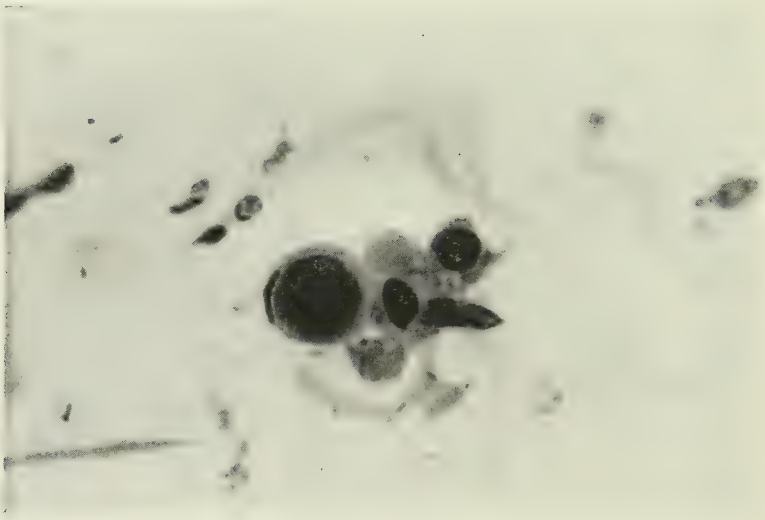

FIG. 5. — Frottis n° 3.354 CY

Asynchronisme entre le développement du noyau et du cytoplasme. Deux cellules à noyau pycnotique hyperchromatique ; à côté, une cellule dont le noyau est très volumineux. Anisocytose et anisonucléose.

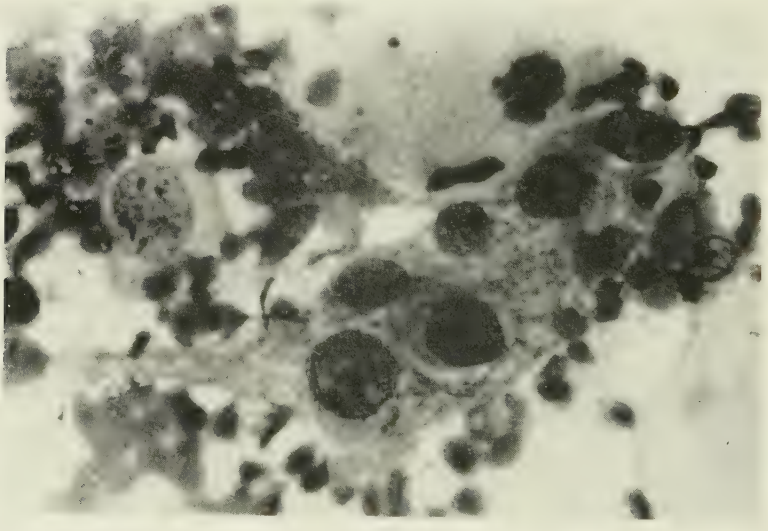

FIG. 6. — Frottis n° 3.354 CY

Cellules épidermoïdes malignes ayant atteint le stade de la différenciation intermédiaire : protoplasme abondant, nucléoles multiples et hypertrophiés, membrane nucléaire considérablement épaissie.

être encore plus caractéristiques, bien qu'elles ne soient pas toujours spécifiques du cancer. On peut rencontrer :

— des cellules fibres, "fiber cells" ou "spindle cells" des auteurs américains. Ce sont des éléments allongés, de type fusiforme ou filiforme, ressemblant à des fibrocytes. Les noyaux sont également étirés et très hyperchromatiques ;

— des cellules en têtard "tadpole cells", dont le cytoplasme est largement renflé à l'une de ses extrémités, et dans ce renflement se loge le noyau ;

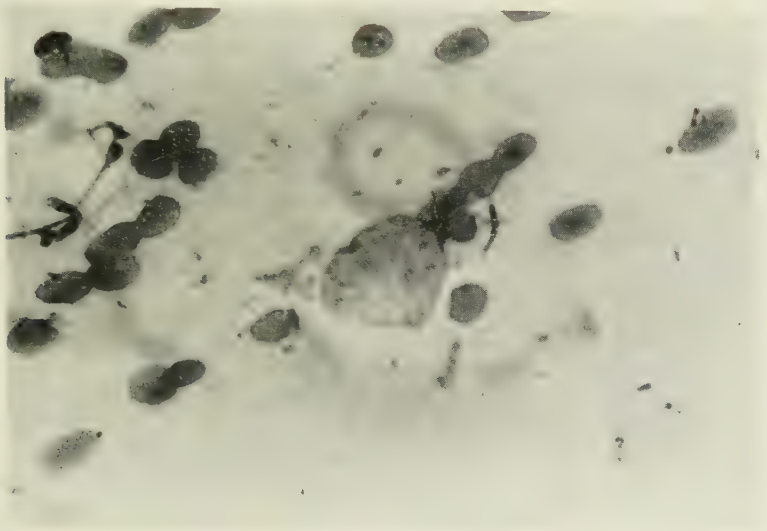

Fig. 7. — Frottis n° 3.354 CY
Au milieu de quelques hématies, un noyau nu dont les caractères sont nettement néoplasiques : contours irréguliers, chromatine en grumeaux. Epithélioma épidermoïde différencié.

— des cellules en haltères dont les deux extrémités renflées sont séparées par un étranglement. Chacune des extrémités contient un noyau volumineux.

Toutes ces cellules indiquent une différenciation très poussée. Il s'agit, en général, dans ces cas, d'épithélioma de type spinocellulaire. Enfin :

— des cellules de type basal, arrondies ou ovalaires. Elles présentent le même rapport nucléo-cytoplasmique, mais leur taille est souvent plus grande.

— Le *noyau :* Sa forme et sa taille sont éminemment variables dans les épithéliomas différenciés, depuis le petit noyau pycnotique très foncé, jusqu'au noyau bourgeonnant, monstrueux et multinucléé, dépassant les limites protoplasmiques.

La chromatine, toujours abondante, est disséminée irrégulièrement, parfois accolée à la membrane nucléaire, ou alors homogène et dense, et sa coloration est tellement foncée, qu'elle apparaît presque noire.

Les nucléoles sont augmentés de volume.

Les mitoses ne sont observées qu'exceptionnellement.

— Le *cytoplasme* peut prendre les formes les plus bizarres et les plus atypiques, mais les contours cellulaires sont toujours nets. Il est basophile ou éosinophile, mais dans les épithéliomas très différenciés on note une affinité particulière pour les colorants acides.

Papanicolaou [116, 117, 118] décrit des "perles cornées", sortes de petites masses constituées de cellules allongées, enroulées en couches concentriques. Delarue et Orcel [38] ont retrouvé ces éléments dans des frottis de femmes non cancéreuses. Il ne faut donc pas leur accorder une trop grande valeur. Elles sont uniquement le témoin d'une kératinisation liée à une leucoplasie. Pour affirmer l'épithélioma spino-cellulaire leur association avec des cellules malignes est obligatoire.

c) *L'épithélioma intra-épithélial :* La colpocytologie permet de déceler un grand nombre de lésions débutantes chez des femmes cliniquement non suspectes, mais il serait vain de vouloir faire le diagnostic de cancer intra-épithélial uniquement par la méthode cytologique. Il n'y a pas de cytologie propre au cancer intra-épithélial et notre opinion concorde avec celle de Papanicolaou [116, 117, 118], de Bourg et Gompel [24, 25] et de la plupart des autres cytologistes comme Meigs [87, 88, 89], Limburg [79] et de Watteville [160, 161], qui ne mentionnent pas de cytologie spéciale à l'épithélioma "in situ".

Pund et Nieburgs [121, 122, 123, 124] décrivent des modifications particulières :

— Les cellules sont plus grandes que celles du cancer invasif, le cytoplasme acidophile est plus abondant.

– Les noyaux, petits, hyperchromatiques, un peu nuageux, avec une répartition de la chromatine en fins granules sont caractéristiques de l'épithélioma intra-épithélial.

– Les cellules subissent souvent une cornification complète et les formes moins monstrueuses, mais bizarres, sont plus fréquentes que dans le cancer invasif.

Skapier [150, 151] confirme ces caractères cellulaires et ces changements morphologiques assez comparables à ceux de la dyskariose de Papanicolaou et du « précancer cell complex » de Ayre [7], sur lesquels nous reviendrons plus loin.

A notre avis, les altérations cytologiques sont les mêmes, qu'il s'agisse d'un épithélioma invasif ou d'un épithélioma intra-épithélial. Et pourquoi, d'ailleurs, en serait-il autrement ? Il s'agit avant tout d'un cancer, et les cellules desquamées sont des cellules possédant tous les caractères des cellules malignes, plus ou moins différenciées selon les cas.

Le diagnostic de malignité ne doit jamais être posé que sur les constatations d'éléments cellulaires de ce type, et les frottis seront toujours suivis d'un contrôle biopsique ; l'histologie étant seul capable de pouvoir affirmer la malignité enclose. Mais nous ne sommes pas d'accord avec Moricard [96] qui, au cours du dernier Congrès de Chirurgie, a fait longuement le procès de la colpocytologie et non seulement dénie toute valeur pratique à l'examen cytologique, mais encore, considère la méthode comme inutile et dangereuse pour l'avenir des malades.

2° Les épithéliomas cylindriques :

Les adénocarcinomes du col ont une structure comparable à celle des adénocarcinomes de l'endomètre. Leurs cellules sont

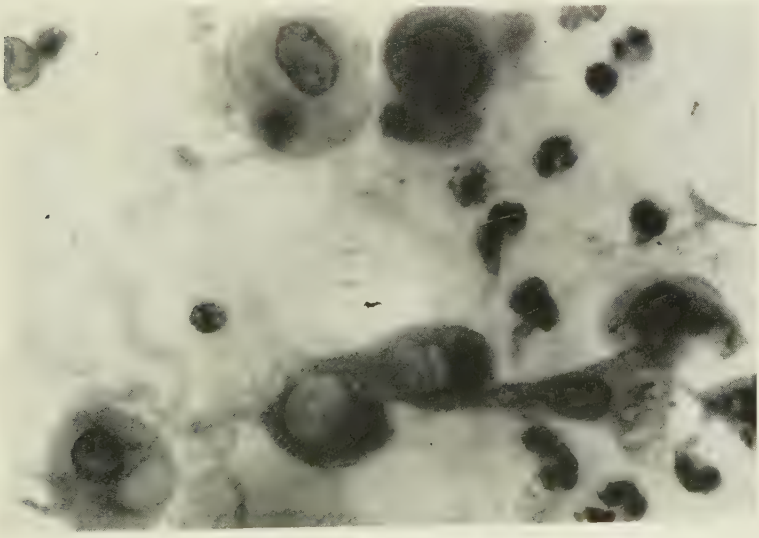

Fig. 8. — Frottis n° 1.304 CY
Cellules cylindriques à noyau irrégulier, hyperchromatique avec une petite vacuole. Au-dessus, une autre cellule néoplasique dont le noyau est mutilobé. Epithélioma cylindrique glandulaire.

un peu plus larges et un peu plus tassées que celles des glandes endocervicales. Le diagnostic différentiel entre ces deux types est difficile, car la taille et la forme des cellules est assez semblable.

Pundel, Bourg et Gompel [25] en distinguent deux formes :

— les épithéliomas glandulaires indifférenciés,

— les épithéliomas glandulaires différenciés.

Nous ne les suivrons pas dans cette voie, car nous pensons que la cytologie permet seulement d'indiquer la nature cylindrique de la tumeur maligne.

Quoiqu'il en soit, les frottis montrent presque toujours des placards de cellules cylindriques de taille légèrement au-dessus de la normale, avec un noyau monstrueux et hyperchromatique, mais régulier.

Le cytoplasme basophile de ces cellules est rempli de multiples petites vacuoles ou d'une vacuole unique contenant parfois du mucus et qui refoule le noyau à la périphérie. Ces éléments, encore appelés cellules « en châton de bague », qu'il faut se garder de confondre avec des histiocytes sont caractéristiques de l'épithélioma cylindrique.

B. - Les tumeurs du corps utérin :

1° Les épithéliomas glandulaires purs :

Dans les adénocarcinomes de l'endomètre, les cellules desquamées sont habituellement groupées en amas plus ou moins volumineux, plus ou moins denses. Elles sont rondes ou ovalaires, de taille légèrement plus grande que celle des cellules endométriales normales. Leur origine glandulaire peut être affirmée sur l'aspect vacuolaire du cytoplasme. Les vacuoles, souvent nombreuses, sont quelquefois remplies d'inclusions intra-cytoplasmiques diverses : débris cellulaires, leucocytes, autres cellules malignes dégénérées.

Les noyaux sont ronds ou ovoïdes, plus rarement irréguliers ; leur position est parfois excentrique, particulièrement dans les cellules à larges vacuoles. Dans quelques cas, les nucléoles sont augmentés de volume et très proéminents. Bien qu'il y ait une augmentation apparente dans le volume de la chromatine, l'hyperchromatisme n'est pas aussi marqué que dans les noyaux des cellules malignes épidermoïdes.

Les critères de malignité sont donc discrets.

Cependant, le noyau est constamment augmenté de volume, et ce phénomène a été vérifié par Pundel [25] et ses collaborateurs qui ont pu mesurer la surface nucléaire à l'aide d'un planimètre ou d'un oculaire micrométrique. Ils ont, d'autre part, mis en évidence l'existence d'une œstrogénie relativement importante même chez des femmes ménopausées, et ce fait mérite d'être noté.

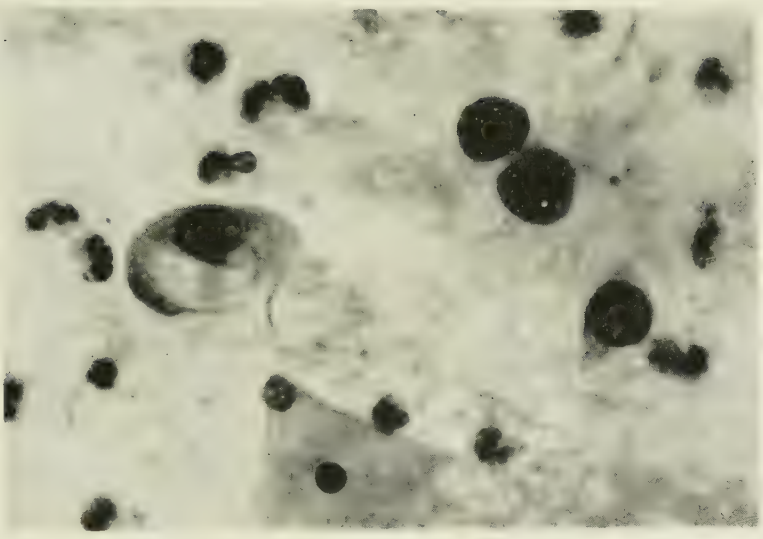

FIG. 9. — Frottis n° 1.304 CY
Une cellule cylindrique vacuolaire et trois petites cellules hyperchromatiques indifférenciées trouvées dans un épithélioma cylindrique glandulaire.

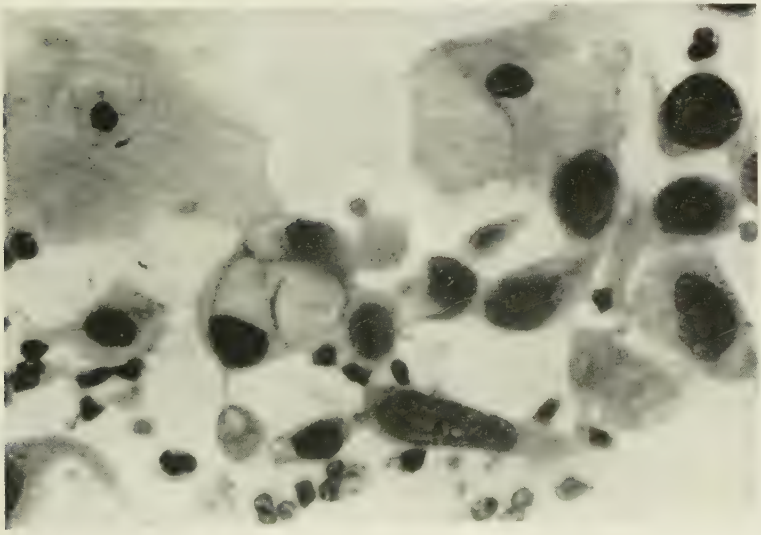

FIG. 10. — Frottis n° 3.354 CY
Mélange de cellules vacuolaires en « bague à chaton » avec des cellules épidermoïdes à différents stades de différenciation. Epithélioma cylindrique en métaplasie épidermoïde : « adéno-acanthome ».

2° Les épithéliomas cylindriques avec métaplasie malpighienne :

Le tableau cytologique des adéno-acanthomes est mixte. Quelques cellules malignes desquamées présentent une métaplasie épidermoïde ; les autres conservent leurs caractères glandulaires caractéristique de l'adénocarcinome. Quand la métaplasie est marquée, les cellules malignes ressemblent étroitement à celles des épithéliomas épidermoïdes du col.

C. - Les autres tumeurs malignes :

1° Les tumeurs utérines :

a) *Les sarcomes utérins :* Nous avons retrouvé une observation où le diagnostic de léiomyosarcome a été posé après examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire. Les frottis pratiqués avant l'intervention n'ont pas montré de cellules malignes. Celles-ci sont très polymorphes : fusiformes, petites ou arrondies ou monstrueuses. Le noyau est bourgeonnant, le cytoplasme basophile et dépourvu de vacuoles. S'il est simple, en présence de ces éléments, d'affirmer la malignité, en revanche, il est moins facile d'évoquer le diagnostic de sarcome.

b) *Les tumeurs placentaires :* Kernodle, Cuyler, Taylor, Jones [71], en 1948, en publient un cas avec frottis positif. Ayre [7], en 1951, présente des microphotographies de chorio-épithéliome. Pundel [25] et ses collaborateurs ont pu observer un cas de môle hydatiforme. Ils ont rencontré sur les frottis deux types cellulaires qui, à leur point de vue, ne montrent aucune différence avec les cellules desquamées du chorio-épithéliome :

— des éléments syncitiaux avec de nombreux noyaux irréguliers ;

– des éléments isolés, basophiles, comparables aux cellules basales, avec de gros noyaux bourgeonnants.

Le diagnostic différentiel entre ces deux tumeurs n'est donc pas possible, mais les cas étudiés par la cytologie exfoliative au cours de ces dernières années sont, à vrai dire, exceptionnels.

2° Les cancers du vagin et de la vulve :

a) *Les cancers du vagin :* Ce sont des épithéliomas. On retrouve les mêmes cellules que dans les cancers malpighiens du col utérin.

b) *Les cancers de la vulve :* La lésion est, en général, cliniquement visible. Les prélèvements sont effectués directement.

Les cancers de la vulve sont, eux aussi, des épithéliomas épidermoïdes qui ne se différencient des autres tumeurs malignes du même type que par une éosinophilie particulière du cytoplasme, par suite d'une kératinisation prononcée des cellules.

Papanicolaou et Traut [117, 118] ont décrit des cellules qui, pour eux, seraient caractéristiques des cancers vulvaires :

— Cellules ovalaires de type basal, à cytoplasme basophile, avec un noyau volumineux ; la chromatine est disposée en mottes irrégulières ;

— Cellules ovalaires éosinophiles, à noyaux irréguliers hyperchromatiques ;

— Cellules ovalaires ou irrégulières de grande taille à cytoplasme et noyau basophiles, irréguliers et volumineux.

Carter, Kaufmann et Cuyler [29] ont ajouté à cette description deux autres types cellulaires :

— petites cellules de type basal à cytoplasme éosinophile, avec un large noyau dont la membrane nucléaire est très marquée ; la chromatine constitue un réseau à larges mailles ; les nucléoles sont nombreux et les bords cellulaires estompés ;

— grandes cellules aplaties à noyaux irréguliers.

Toutes ces descriptions n'ont aucune utilité pratique. L'intérêt des techniques cytologiques est réduit dans le dépistage des cancers de la vulve, la biopsie est beaucoup plus indiquée, si elle est possible.

3° Les tumeurs malignes de la trompe et de l'ovaire :

a) *Les épithéliomas de la trompe :* Les cellules sont semblables à celles des cancers glandulaires de l'endomètre.

Varangot, Grangeon, Nuovo et Vassy [157] ont observé trois cas de cancers tubaires positifs à la cytologie.

b) *Les tumeurs de l'ovaire :* Papanicolaou [116, 117, 118] en rapporte deux cas ; Pundel, Bourg et Gompel [25] un cas.

Les cellules sont identiques à celles de l'épithélioma glandulaire ; leur vacuolisation est intense.

L'étude cytologique du liquide d'ascite est beaucoup plus démonstrative et beaucoup plus riche en éléments cellulaires néoplasiques. Son interprétation est aussi plus délicate.

TROISIEME PARTIE

ETUDE CRITIQUE DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE DES CANCERS UTERINS

Dans la troisième partie de notre travail, nous examinerons quelques observations intéressantes recueillies dans les centres hospitaliers spécialisés ou en clientèle privée, et nous analyserons les sources d'erreurs qui sont, hélas, si fréquentes en cytologie. Enfin, nous terminerons notre étude par un chapitre réservé aux indications et à la valeur pratique du cyto-diagnostic.

L'INTERPRETATION DES RESULTATS

Le cytologiste, après l'examen des prélèvements, rédige un compte rendu qui fait mention des différents éléments cellulaires normaux ou pathologiques et de leur groupement entre eux, et il donne en conclusion le type du frottis.

Diverses classifications ont été proposées pour grouper les images cytologiques normales, suspectes ou cancéreuses. Voici les principales :

Classification de Papanicolaou et Traut [117, 118] (1941) :

- Type I : absence de cellules anormales ou atypiques.
- Type II : présence de cellules atypiques mais sans anomalie structurale.
- Type III : présence de cellules anormales suspectes mais non suffisamment pathognomoniques.
- Type IV. : Cellules cancéreuses en nombre réduit.
- Type V : Nombreuses cellules de caractère nettement cancéreux.

Classification de Gebara [49] (1950) :

- Groupe 1 : frottis négatif.
- Groupe 2 : frottis peu suspect.
- Groupe 3 : frottis très suspect.
- Groupe 4 : frottis positif.

Classification de Ayre [7] (1951) :

- Grade 0 : cytologie normale.
- Grade 1 : cytologie inflammatoire.
- Grade 2 : cellules anaplasiques du « precancer cell complex ».

— Grade 3 : cytologie cancéreuse :
  — cellules pré-invasives,
  — cellules suspectes,
  — cellules nettement cancéreuses.

Ayre introduit ici la notion de précancer ; nous avons vu qu'elle était très discutée et même combattue par certains auteurs. Aussi, nous avons adopté, comme presque tous les cytologistes, la classification de Papanicolaou et Traut, qui est universellement admise, et permet de se comprendre et de discuter des résultats sur un même terrain. La signification des différents groupes est la suivante :

— Types I et II : pas de cancer.

— Type III : suspicion de tumeur maligne : frottis à répéter, exploration à poursuivre.

— Types IV et V : cancer.

Le groupe des frottis douteux du type III est difficile à délimiter ; c'est une question d'appréciation personnelle de l'observateur.

OBSERVATIONS PERSONNELLES ET STATISTIQUES

Nous avons rassemblé, pour ce travail, 1.594 observations de pratique hospitalière (en particulier du Centre Régional Anti-Cancéreux de Marseille) et de clientèle privée* au cours des années 1953 à 1955 inclus. Certaines malades ont fait l'objet de plusieurs prélèvements, ce qui porte le total des frottis pratiqués à 1.958 ; le nombre des lames examinées atteint presque le chiffre de 6.000, puisque, selon la technique de Ayre, un prélèvement vaginal et deux cervicaux sont toujours effectués.

Nous savons combien les statistiques sont fragiles et sujettes à caution ; cependant, il nous a paru intéressant de résumer nos résultats dans une série de tableaux.

Nous verrons ensuite quelles sont les déductions que nous pourrons en tirer ; enfin, nous donnerons une brève analyse de quelques observations.

I. - LES TABLEAUX D'ENSEMBLE

1. - *PRATIQUE HOSPITALIERE :*

Années	Nombre de Malades	P_1 - P_2	%	P_3	%	P_4 - P_5	%
1953	107	55	51,5	17	15,8	35	32,7
1954	170	127	74,8	10	5,8	33	19,4
1955	166	133	81,2	7	4,2	26	15,6
1953 à 1955	443	315	71,1	34	7,6	94	21,3

Répartition du nombre de femmes examinées d'après la classification de Papanicolaou. La diminution du pourcentage des frottis suspects de la classe III est très appréciable.

* Ces observations sont dues à l'obligeance de M. le Dr Bonneau.

Années	Nbre de femmes examin.	Nbre de Frottis	CANCERS				PAS DE CANCER				Erreur Totale
			N. de Cancers	Positifs	Faux Négatifs	Erreur %	N. de cas	Négatifs	Faux Positifs	Erreur %	
1953	107	171	41	35	6	14,6	66	66	0	0	5,6
1954	170	214	38	33	5	13,1	132	132	0	0	2,9
1955	166	194	30	26	4	13,3	136	136	0	0	2,4
1953 à 1955	443	579	109	94	15	13,7	334	334	0	0	3,3

Diminution du pourcentage d'erreurs entre 1953 et 1955 ; pour les erreurs négatives, elle est négligeable ; par contre, il n'a pas été commis une seule erreur positive.

2. - *CLIENTELE PRIVEE :*

Années	Nombre de Malades	P_1 - P_2	%	P_3	%	P_1 - P_3	%
1953	249	196	78,8	44	17,6	9	3,6
1954	394	337	85,7	31	7,8	26	6,5
1955	508	447	87,9	33	6,4	28	5,7
1953 à 1955	1.151	980	85,4	108	9,2	63	5,4

On note également, comme pour les malades du Centre Anti-Cancéreux, une régression marquée des prélèvements de la classe III.

Années	Nbre de femmes examin.	Nbre de Frottis	CANCERS				PAS DE CANCER				Erreur Totale
			N. de Cancers	Positifs	Faux Négatifs	Erreur %	N. de cas	Négatifs	Faux Positifs	Erreur %	
1953	249	313	9	8	1	11,1	240	239	1	0,4	0,8
1954	394	479	25	24	1	4	369	367	2	0,5	0,7
1955	508	587	27	26	1	3,7	481	479	2	0,4	0,5
1953 à 1955	1.151	1.379	61	58	3	4,9	1.090	1.085	5	0,4	0,6

Le contraste est frappant avec les prélèvements pratiqués au Centre Anti-Cancéreux. Les erreurs négatives ont diminué considérablement ; il existe au contraire un léger pourcentage d'erreurs positives.

3. - *RESULTATS GENERAUX :*

Pratique hospitalière + Clientèle privée.

Années	Nombre de Malades	P_1 - P_2	%	P_3	%	P_4 - P_5	%
1953 à 1955	1.594	1.295	81,4	142	8,9	157	9,7

Années	Nbre de femmes examin.	Nbre de Frottis	CANCERS				PAS DE CANCER				Erreur Totale
			N. de Cancers	Positifs	Faux Négatifs	Erreur %	N. de cas	Négatifs	Faux Positifs	Erreur %	
1953 à 1955	1.594	1.958	170	152	18	10,5	1.424	1.419	5	0,35	1,4

Comme nous le verrons plus loin, notre statistique générale occupe un bon rang parmi les grandes statistiques mondiales malgré le pourcentage d'erreurs négatives (10,5 %) encore un peu élevé.

II. - DEDUCTIONS GENERALES.

A. - Les frottis incertains du groupe III :

Nos statistiques ont été établies en considérant comme négatifs les frottis du type III, sauf dans les cas où un prélèvement ultérieur est venu confirmer la réalité d'un processus néoplasique ; c'est ce qui explique le nombre relativement élevé de nos frottis classés faux négatifs, et en particulier en milieu hospitalier.

Il n'y a pas de critères spéciaux du groupe III. Comme nous l'avons vu à plusieurs reprises, le diagnostic, dans les cas douteux, est délicat. C'est souvent une question de nuance où l'expérience de l'observateur joue un rôle primordial : les cellules peuvent être hyperchromatiques, la chromatine irrégulière, les nucléoles multiples et augmentés de volume, mais l'intégrité des rapports nucléolo-nucléaire et nucléo-cytoplasmique est toujours conservée. La classe III, dont on évitera l'utilisation abusive dans l'intérêt de tous, cliniciens et malades, ne représente qu'un cadre d'attente. Les frottis ne seront étiquetés douteux que devant l'impossibilité de distinguer les cellules bénignes et malignes. Ils demandent une vérification, exigent de nouveaux prélèvements après un traitement anti-inflammatoire, et dans tous les cas où il est possible, un examen histologique qui permettra de trouver l'explication des éléments suspects.

Le pourcentage de nos prélèvements rangés dans le groupe III est important ; il atteint, pour l'ensemble des malades examinés, 8,9 %. Cependant, on note une régression appréciable de ces examens douteux avec les années.

B. - Les lésions bénignes inflammatoires et hyperplasiques :

Elles sont à l'origine des aspects cytologiques atypiques que nous avons étudiés et dont nous avons souligné l'importance. Le terme de lésion inflammatoire englobe à la fois les vaginites,

	Lésions Inflammatoires	Polypes	Fibromes	Métroses	Bacilloses Génitales	Kystes des Ovaires
Pratique Hospitalière	50	9	12	3	2	1
Clientèle Privée	215	59	72	17		
Résultats Généraux	265	68	84	20	2	1

les cervicites et les métrites non spécifiques et parasitaires (affections à trichomonas dont la fréquence est si grande). Les polypes et les fibromes ne présentent pas de caractère cytologique particulier. Seuls les examens anatomo-pathologiques pratiqués dans la plupart des cas ont apporté la confirmation du diagnostic clinique.

C. - Les tumeurs malignes :

Le nombre des cancers utérins et vaginaux qui entre dans notre statistique est considérable ; ce fait s'explique aisément si l'on veut bien se souvenir que plus d'un tiers des femmes examinées sont venues consulter au Centre Régional Anti-Cancéreux pour des troubles gynécologiques. Le pourcentage des épithéliomas par rapport au nombre des malades s'établit ainsi :

	Nombre de Malades	Nombre de Cancers	Pourcentage
Pratique Hospitalière	443	109	24,6 %
Clientèle Privée	1.151	61	5,3 %
Résultats Généraux	1.594	170	10,6 %

Le diagnostic de malignité a presque toujours été vérifié par un examen histologique, sauf dans certains cas exceptionnels où la biopsie était impossible ou inutile. Elle constitue l'élément de certitude dont il ne faut jamais se passer, mais même si l'on s'entoure des plus grandes précautions, elle n'est pas exempte d'erreurs : quatre fois l'examen anatomo-athologique a été en désaccord avec la clinique et la cytologie ; l'évolution ultérieure n'a fait que confirmer la réalité de l'épithélioma.

Les tableaux suivants sont destinés à montrer :

1° la répartition des 152 cancers révélés par la méthode colpocytologique. La nature histologique de ces tumeurs malignes a été précisée dans presque la moitié des cas, mais cela n'a qu'une importance secondaire puisqu'une biopsie doit toujours être pratiquée si la réponse du cytologiste est positive ;

2° la répartition du nombre total des cancers.

1. - *PRATIQUE HOSPITALIERE :*

Années	EPITHELIOMAS DU COL		EPITHELIOMAS DU CORPS		EPITHELIOMAS DU VAGIN
	Malpighiens	Cylindriques	Cylindriques purs	Adéno-acanthomes	
1953	29	2			4
1954	26	1	3	1	2
1955	20	2	2	1	1
1953 à 1955	75	5	5	2	7

Nature histologique des épithéliomas dépistés par les colpocytologie. Les tumeurs malignes du col utérin d'origine malpighienne constituent la majeure partie des tumeurs observées au Centre Anti-Cancéreux.

2. - *CLIENTELE PRIVEE :*

Années	EPITHELIOMAS DU COL		EPITHELIOMAS DU CORPS		EPITHELIOMAS DU VAGIN
	Malpighiens	Cylindriques	Cylindriques purs	Adéno-acanthomes	
1953	5		3		
1954	12		10	2	
1955	19	1	3	3	
1953 à 1955	36	1	16	5	

Nature histologique des épithéliomas dépistés par la colpocytologie. On remarque le nombre important de tumeurs malignes du corps utérin.

3. - *RESULTATS GENERAUX :*

Années	EPITHELIOMAS DU COL		EPITHELIOMAS DU CORPS		EPITHELIOMAS DU VEGIN
	Malpighiens	Cylindriques	Cylindriques purs	Adéno-acanthomes	
1953 à 1955	111	6	21	7	7

Ce tableau fait la synthèse des deux précédents. Il montre la nette prédominance des épithéliomas malpighiens du col utérin.

4. - *REPARTITION DU NOMBRE TOTAL DES CANCERS :*

	Cancers du COL	Cancers du CORPS	Cancers du VAGIN	Nombre de CANCERS
Pratique Hospitalière	90	10	9	109
Clientèle Privée	37	24		61
Résultats Généraux	127	34	9	170
Pourcentage	74,7 %	20 %	5,3 %	100 %

Pourcentage de tous les cancers dépistés ou non par la colpocytologie sur lesquels est basée notre étude. Les cancers du col utérin atteignent presque 75 %, ce qui correspond sensiblement aux chiffres cités par la plupart des auteurs sur cette localisation du cancer génital de la femme.

Les prélèvements cervicaux ont permis de dépister trois épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin.

L'une de ces observations a été publiée dans le « Bulletin de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et Obstétrique » par le Professeur Serment et le Docteur Bonneau [141].

Le pourcentage des frottis faux-négatifs a nettement diminué, et ce fait est surtout sensible en clientèle privée, où il est tombé à 3,7 %.

Aucun cancer de l'ovaire n'a pu être décelé ; une seule fois les étalements présentaient des cellules caractéristiques. Il s'agissait d'une métastase vaginale de la tumeur ovarienne.

Enfin, un dernier point mérite d'être souligné, c'est le nombre élevé des tumeurs malignes du corps utérin, où, dans le seul domaine privé, la cytologie a permis de reconnaître 21 cancers de l'endomètre [19].

D. - Quelques grandes statistiques mondiales :

Il est curieux de constater à la lecture des innombrables statistiques américaines ou européennes, l'extrême variabilité des résultats. Ces divergences proviennent, d'une part, de la diversité du recrutement des malades et du nombre différent des prélèvements effectués ; d'autre part, du sort réservé aux cas suspects, que certains éliminent délibérément de leurs statistiques.

1° *Aux Etats-Unis et en Europe :*

Les chiffres cités par les auteurs, en ce qui concerne les *diagnostics faux-négatifs,* varient dans de très larges proportions, de 0 à 31 %.

Les *diagnostics faux-positifs,* par contre, oscillent entre des limites beaucoup plus raisonnables, de 0 à 5,9 %.

2° *En France :*

a) Moricard [94, 96] apporte deux statistiques différentes :

— l'une basée sur 12.658 observations, de 1948 à 1953 ;

— l'autre sur 12.043 observations, de 1950 à 1954.

Dans la seconde série d'observations, 7.720 frottis ont été pratiqués, mais la communication de l'auteur n'est l'objet d'aucune analyse détaillée des prélèvements positifs par rapport au nombre des cancers (270 épithéliomas, dont 51 intra-épithéliaux). Occupons-nous donc uniquement de la première ; l'étude a porté :

1) - *Sur 509 frottis suivis ou non de biopsies :*

Pour un total de 53 épithéliomas, on relève :

11 faux négatifs : 20,7 %

23 faux positifs : 5 %.

2) - *Sur 322 frottis accompagnés de biopsies :*

La répartition des erreurs s'établit ainsi :

9 faux négatifs
11 faux positifs.

Moricard [94, 96] ne précise pas ici le nombre d'épithéliomas. Est-il le même que dans le premier cas ? De toute façon, il est difficile de tirer une conclusion d'une statistique ne comportant pas plus de 509 frottis, pour 12.658 malades. Le pourcentage d'erreurs est évidemment considérable. Aussi, « la statistique de frottis positifs que nous a apportée Moricard est la plus mauvaise du monde ». (Moulonguet) [97].

b) Funck-Brentano [44] a comparé les données de la colpocytologie et de l'anatomie pathologique lors du récent Congrès de Chirurgie. Il a publié les résultats obtenus à la Clinique Gynécologique de Broca de 1951 à 1954, où les frottis ont été lus par de Brux. Ils ne correspondent absolument pas à ceux de Moricard, puisque on relève :

— pour 164 cancers : 18 faux négatifs - 10,9 %.
— pour 5.711 sujets non cancéreux : 21 faux positifs - 0,3 %.

c) Varangot, Nuovo et Vassy [155, 156, 157, 158] ont consacré d'importants travaux à la colpocytologie. Ils ont examiné le problème sous tous les angles, mais leurs résultats concernent, en général, soit les cancers glandulaires, soit les cancers malpighiens, et nous ignorons le sort réservé aux prélèvements de la classe III.

Cependant, *entre* 1949 *et* 1951, soit sur une période de deux ans, les auteurs ont examiné 4.656 malades. Ils citent les chiffres suivants pour 162 cancers :

— Erreurs négatives au 1er prélèvement : 25, soit 15,4 %
au 2e prélèvement : 14, soit 8,6 %
— Erreurs positives : 23, soit 0,5 %

En 1951 : 1.574 malades
51 cancers
— Erreurs négatives : 4, soit 7,9 %
— Erreurs positives : 2, soit 0,13 %

(cité par Delarue et Orcel [38, 39]).

d) A. Netter et H. Yaneva [101, 102, 103] ont effectué un examen cytologique des sécrétions vaginales et cervicales chez 7.129 femmes entre 1949 et 1954. Ils ont eu :

130 frottis appartenant aux groupes IV et V, pour lesquels la biopsie a révélé :
— 108 cancers invasifs,
— 4 micro-épithéliomas,
— 14 épithéliomas intra-épithéliaux.
Il y a donc 4 diagnostics faux-positifs.

30 frottis du groupe III. Dans 4 cas, il s'agissait d'un épithélioma (erreurs négatives).

e) A. Sicard et M^me^ C. Marsan [148] ont résumé en deux tableaux, que nous reproduisons ci-dessous, la diminution de leur pourcentage d'erreurs et de prélèvements de la classe III.
1) *Diminution du pourcentage d'erreurs :*

	Présence de Cancer	Faux Négatifs		Absence de Cancer	Faux Positifs		Total des cas	Faux Diagnostics	
			%			%			%
Avant 1952	6	2	33	67	2	2,95	73	4	5,47
1952	23	1	4,3	193	5	2,07	216	6	2,77
1953	39	0	0	332	2	0,60	371	2	0,53
1-6-1954	27	1	3,8	332	2	0,62	349	3	0,85

2) *Tableau destiné à montrer la diminution du pourcentage des frottis suspects* (P_3).

	Avant 1952		1952		1953		1-6-54	
		%		%		%		%
Nombre total de frottis pour recherche de K.	73		216		371		349	
Frottis P_1 ou P_2	51	70	155	71	298	80,5	291	83,4
Frottis P_3	16	22	38	18,4	34	9	31	8,9
Frottis P_4 ou P_5	6	8	23	10,6	39	10,5	27	7,7

Nos résultats sont assez comparables aux statistiques étrangères et françaises ; peut-être légèrement inférieurs :
— 10,5 % de faux négatifs
— 0,35 % de faux positifs.

Ils sont cependant très intéressants et encourageants pour l'avenir, le nombre des cancers utérins et vaginaux révélés par la seule méthode cytologique atteignant presque 90 %.

La confrontation s'inscrit dans le tableau suivant :

AUTEURS	NOMBRE DE MALADES EXAMINEES	CANCER			PAS DE CANCER		
		Nbre de cas	Faux Négatifs	Erreur %	Nbre de cas	Faux Positifs	Erreur %
PARRET	1.000	25	0	0	975	17	1,4
SARKISTAN	3.420	42	0	0	3.378	17	0,5
REAGAN et SCHMITT	918	79	3	3,8	839	3	0,35
AYRE	3.605	191	8	4,18	3.414	16	0,44
SICARD	1.009	95	4	4,21	914	11	1,31
DE WATTEVILLE	1.960	105	5	4,8	1.855		
PAPANICOLAOU et TRAUT	3.014	194	12	6	2.820	0	0
SKAPIER	10.000	30	2	6,6	9.970	5	0,3
LIMBURG (1948-1954)	Malades 16.281 Frottis 20.000	815	65	7,9			
KERNODLE	1.709	124	10	8,1	1.585	34	2,1
CUYLER (1947-1950)	Malades 15.217 Frottis 51.022	594	52	8,7			
CAC et BONNEAU *Marseille*	1.594	170	18	10,5	1.424	5	0,35
FUNCK-BRENTANO (1951-1954)	Malades 5.875 Frottis 14.687	164	18	10,9	5.711	21	0,3
MEIGS	5.621	492	67	13,6	5.129	69	1,3
GRAHAM	8.301	590	83	14,1	7.711	70	0,9
GUSBERG et GRAHAM	1.000	74	11	14,9	926	12	1,2
VARANGOT (1952)	4.656	162	1re pr. 25 2e pr. 14	15,4 8,6			
GATES et WARREN	1.300	81	19	23	1.219	16	1,3
DO AMARAL	2.000	114	36	31	1.886	19	1

III. — ANALYSE DE QUELQUES OBSERVATIONS

Dans le but de clarifier au maximum cet exposé, nous suivrons un plan d'ensemble absolument identique. Il sera le suivant :

— *Délais d'évolution :* depuis l'apparition du premier symptôme jusqu'au moment du cyto-diagnostic.

— *Symptômes actuels :* Signes cliniques présentés par la malade le jour du prélèvement cytologique. Nous les avons divisés selon le schéma classique en :

— signes fonctionnels et

— signes physiques qui comprennent :
— l'examen au spéculum (et s'il y a lieu)
— le Test de Schiller
— la colposcopie.

— *Cytologie*

— *Biopsie*
avec la date et le compte-rendu de tous les examens

— *Traitement appliqué :*

— *Evolution ultérieure :* A titre de simple indication, sans envisager en aucune façon la surveillance des tumeurs malignes par la colpocytologie, étude qui ne rentre pas dans le cadre de notre sujet.

A. - LES EPITHELIOMAS INTRA-EPITHELIAUX

PRATIQUE HOSPITALIERE.

OBSERVATION I. — M^me^ S... (200/53), 40 ans, réglée, consulte le 19-3-53. *Délais d'évolution :* 8 jours.

Symptômes actuels : Découverte d'une plaque de leucoplasie au cours d'une visite systématique de prostituées.

Cytologie (n° 367, le 19-3-53) :

Nombreuses cellules de type néoplasique. Frottis de la classe V.

Biopsie (n° D 5801 le 12-3-53 (Pr PAYAN) :

Deux fragments ont été examinés. L'un sans anomalie structurale appréciable en dehors d'une réaction inflammatoire du chorion sous-muqueux. Le second est d'aspect différent, la réaction inflammatoire se retrouve, mais plus accentuée ; de plus, la muqueuse a une structure nettement modifiée en certains points : présence de cellules à noyaux volumineux parfois, hyperchromatiques, avec mitoses assez nombreuses. Possibilité d'épithélioma « in situ » strictement limité à un stade muqueux.

Cette malade a été perdue de vue.

CLIENTELE PRIVEE.

OBSERVATION II. — M^me^ M..., 57 ans, ménopausée à 47 ans, consulte le 4-10-54.

Délais d'évolution : Néant.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : petites pertes rosées.

Signes physiques : examen génital négatif.

Cytologie :

— (N° 997 Cy le 4-10-54). Très nombreuses cellules anormales : cellules bi- et tri-nuclées, cellules à noyaux volumineux, parfois hyperchromatiques, petites cellules à cytoplasme hyperbasophile avec noyau pycnotique. Les aspects cytologiques sont extrêmement suspects, mais aucune cellule néoplasique caractéristique. Classe III.

— (N° 1021 Cy le 14-10-54). Nombreux éléments à noyaux hyperchromatiques, cellules "fibres", en particulier éosinophiles. Anaplasie cellulaire avec maturation accélérée. Nécessité d'un examen histologique. Classe IV.

Biopsie :

— (N° 6634 le 21-10-54). Lésions dyskératosiques avec, sur un tout petit fragment, un début de transformation maligne : épithélioma intra-épithélial à sa phase initiale.

— (N° 6715 le 30-10-54). Pièce opératoire. Les coupes du col et de l'endocol montrent :

— Un revêtement épidermoïde absolument normal.

— Au niveau de l'endo-col, toute la muqueuse a subi une métaplasie épidermoïde.

— Au niveau de la jonction col-endocol, il existe des caractères morphologiques et cytologiques d'une transformation maligne extrêmement localisée, sans infiltration, mais avec, cependant, métaplasie des tubes glandulaires et pénétration dans les glandes, sans rupture de la basale.

Epithélioma "in situ" de la jonction col-endocol.

Traitement : Hystérectomie.

Evolution ultérieure : Guérison actuelle.

OBSERVATION III (Ob. Pr Serment-Bonneau). — M^me^ G..., 56 ans, ménopausée à 50 ans, consulte le 17-3-55.

Délais d'évolution : Néant.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : petites douleurs lombaires et pelviennes, leucorrhées discrètes.

Signes physiques : examen génital négatif.

Cytologie :

— (N° 1567 Cy le 17-3-55). Très nombreuses cellules néoplasiques épidermoïdes à différenciation intermédiaire : épithélioma malpighien de type intermédiaire. Frottis classe V.

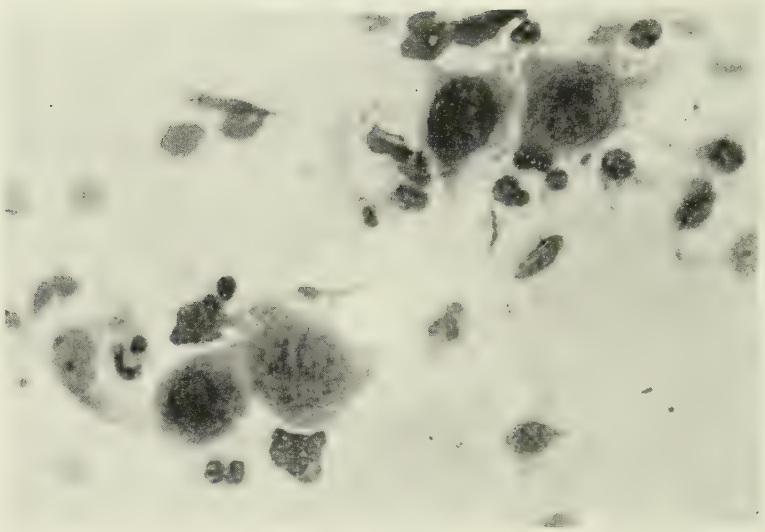

FIG. 11. - *Observation III.* — Frottis n° 1.567 CY
Un groupe de cellules avec irrégularité de taille nucléaire, chromatine en motte et augmentation importante du rapport nucléo-cytoplasmique. Cellules néoplasiques épidermoïdes peu différenciées : épithélioma intra-épithélial.

Biopsie :

— (N° 7801 le 4-4-55, pièce opératoire). L'étude a porté sur tout le col et l'endocol. Les coupes ont été faites systématiquement sur 17 fragments différents.

FIG. 12. - *Observation III.* — Examen histologique n° 7.801
Epithélioma intra-épithélial montrant une disparition de la maturation normale des cellules, une anaplasie cellulaire et la présence de mitoses et de monstruosités cellulaires en dehors de l'assise génératrice.

Lésions d'épithélioma intra-épithélial absolument typiques, avec toutes les formes de passage ; muqueuse normale, dysplasie simple et dysplasie "aggravée".

Traitement : Hystérectomie totale.

B. - FROTTIS CONSIDERES AU DEBUT COMME FAUX-POSITIFS

PRATIQUE HOSPITALIERE.

OBSERVATION IV. — Mme B..., (1002/54), 41 ans, réglée, consulte le 14-12-54.

Délais d'évolution : 2 ans.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Amaigrissement de 6 kilos et leucorrhées abondantes.

Signes physiques :

— Epithélioma occulte du sein évoluant depuis deux ans avec adénopathie axillaire et sus-claviculaire gauche.
— Col utérin recouvert d'une muqueuse intacte.
— Test de Schiller : positif.
— Colposcopie : normale, aucune lésion visible.

Cytologie : Adénogramme (Dr Bonneau) négatif.

— (N° 1548, le 23-12-54). Epithélioma utérin absolument certain. Frottis classe V.

— (N° 1566, le 29-12-54). Les frottis examinés sont très pauvres en éléments cellulaires. On trouve cependant 3 à 4 cellules anormales de caractère néoplasique. Frottis classe IV.

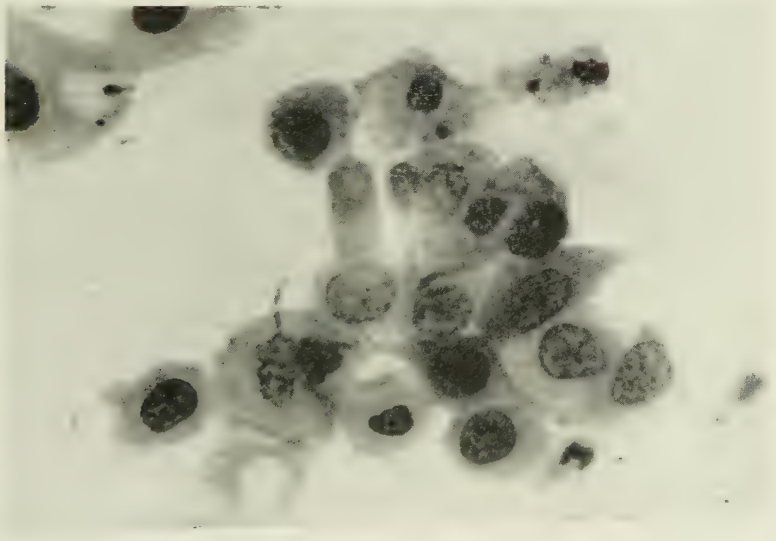

FIG. 13. - *Observation IV.* — Frottis n° 1.716 CAC

Nombreuses cellules atypiques épidermoïdes à différents stades de différenciation avec, en particulier, une cellule à noyau multilobé. Ces éléments de caractère nettement néoplasiques furent considérés comme faux positif. Malade décédée 5 mois après de généralisation carcinomateuse.

— (N° 1607, le 13-1-55). Les prélèvements examinés présentent quelques cellules malignes absolument typiques : épithélioma du col utérin peu différencié. Classe V.

— (N° 1651, le 29-1-55). Processus néoplasque absolument certain. Classe V.

— (N° 1716, le 16-2-55). Nombreuses cellules anormales à caractère nettement cancéreux : épithélioma utérin au début, ce qui confirme le diagnostic posé sur les frottis précédents. Classe V.

— (N° 1765, le 8-3-55). Epithélioma du col utérin. Classe V.

— (N° 1811, le 23-3-55). Cellules atypiques à noyaux hyperchromatiques avec augmentation du rapport nucléo-plasmatique et répartition irrégulière de la chromatine. Classe V.

— (N° 1856, le 6-4-55). Aucune cellule néoplasique sur les lames examinées, mais trichomonas en très grande abondance. Classe II.

Biopsie :

— (N° 15395, le 15-12-54). *Biopsie ganglionnaire* axillaire gauche : Métastase ganglionnaire d'un épithélioma qui ne présente aucune différenciation suffisante pour orienter d'une façon précise le diagnostic. Quelques cellules en « châton de bague » font penser qu'il y a lieu de vérifier :

— le sein,
— les ovaires,
— le tube digestif.

— (N° 15.548, le 17-2-55). *Biopsie endocervicale* à la curette. Quelques éléments endocervicaux de caractères strictement normaux.

Traitement : Roentgenthérapie : 18.500 r.

Evolution ultérieure : Décédée le 24-5-55.

Malgré l'absence d'un examen histologique positif, nous pensons que les nombreux prélèvements cytologiques sont suffisamment démonstratifs : l'épithélioma utérin ne fait aucun doute.

OBSERVATION V. — M^me^ C... (15/54), 55 ans, ménopausée à 46 ans ; hystérectomie sub-totale pour fibrome ; consulte le 12-1-54.

Délais d'évolution : imprécis, un an environ.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : névralgies cervico-faciales droites, amaigrissement, anorexie, asthénie, dyspnée. Cicatrice d'hystérectomie saignant au contact.

Signes physiques : Opacité importante de la plage pulmonaire droite au voisinage du hile : atélectasie du lobe moyen.

Col restant, petit, mobile. Aucune lésion visible.

Cytologie :

— (N° 852, le 12-1-54). La présence, sur ces prélèvements, de cellules à caractère nettement néoplasique nous permet d'affirmer l'existence d'un épithélioma. Classe V.

— (N° 894, le 28-1-54). Aucun aspect cytologique de malignité sur les frottis examinés. Classe II.

On a pratiqué également :

— Cytologie bronchique,
— Examen de crachats,
— Biopsie bronchique,

Examens tous négatifs.

Biopsie : Aucun examen histologique du col utérin n'a pu être pratiqué.

Traitement : Caryolisine, hormones, Rayons X.

Evolution ultérieure : Décédée le 20-1-55.

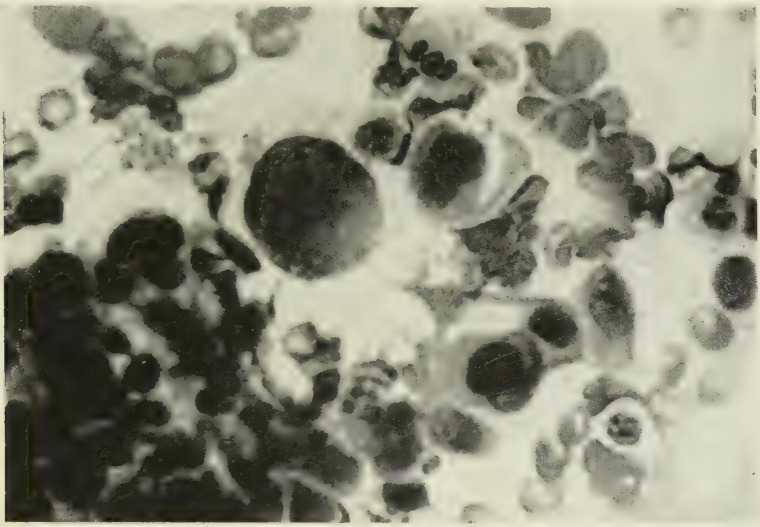

FIG. 14. - *Observation V.* — Frottis n° 852 CAC

Plusieurs cellules malignes entourant un noyau nu hyperchromatique, monstrueux. Ces éléments ont été rencontrés sur un frottis considéré comme faux positif. En réalité, la malade est décédée un an après, avec un épithélioma secondaire du poumon.

L'histologie est demeurée imprécise, mais le contexte clinique et radiologique sont plutôt en faveur de métastases.

Etant donné l'aspect caractéristique du premier prélèvement, il est plus que probable qu'il s'agissait d'une métastase pulmonaire d'un épithélioma utérin.

C. - LES DIAGNOSTICS FAUX-NEGATIFS

PRATIQUE HOSPITALIERE.

OBSERVATION VI. — M^me^ R... (768/52), 66 ans, ménopausée à 60 ans, consulte le 13-11-52.

Délais d'évolution : 29 mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Hémorragies génitales associées à des pertes sales et fétides.

Signes physiques : petite surface bourgeonnante en arrière de l'insertion de la petite lèvre gauche. Petit bourgeon ovalaire à surface végétante sur la paroi gauche de l'orifice vulvaire ,au-dessus de l'orifice vaginal qui repose sur un placard dur et infiltré occupant toute la paroi : épithélioma de la vulve au stade II.

Cytologie :

— (N° 217, le 13-11-52). Aspect de ménopause atrophique. Quelques cellules anormales sans caractère franchement néoplasique. Frottis suspect à répéter. Classe III.

Biopsie :

— (N° 12.583), le 15-11-52). Epithélioma malpighien intermédiaire avec infection secondaire extrêmement importante, caractérisée par une réaction giganto-cellulaire de type macrophagique.

Traitement :

— Curiepuncture : 6,77 mcd.
— Evidement inguinal gauche.

Evolution ultérieure : Guérison actuelle.

OBSERVATION VII. — M^me^ R... (24/53) 66 ans, ménopausée à 52 ans, consulte le 13-1-53.

Délais d'évolution : un an.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : pertes hémorragiques et purulentes très abondantes.

Signes physiques : Col augmenté de volume, mobile, dur ulcéré en son centre. Paramètres légèrement infiltrés : épithélioma du col au stade II.

Cytologie :

— (N° 273, le 14-1-53). Frottis cervicaux trop épais, constitués par une véritable "purée" de polynucléaires et ininterprétables. Prélèvements à répéter. Sans classe.

Biopsie :

— (N° 12.763, le 15-1-53). Epithélioma malpighien très indifférencié dans son ensemble, avec tendance spino-cellulaire sur l'un des fragments.

Traitement :

— Curiethérapie utéro-vaginale : 57,6 mcd.
— Radiothérapie : 10.000 r.

Evolution ultérieure : guérison.

OBSERVATION VIII. — M^me^ C... (126/53), 43 ans ,réglée, consulte le 21-2-53.

Délais d'évolution : 3 mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Règles irrégulières, rapprochées depuis le dernier accouchement. Hémorragies en dehors des règles.

Signes physiques : Col volumineux, avec ulcération trapézoïde légèrement mamelonnée de la lèvre antérieure, ne saignant pas au contact.

Colposcopie : Ulcération qui paraît être un prolapsus étendu de la muqueuse. La lésion ne saigne pas.

Cytologie :

— (N° 320, le 21-2-53). Aucun aspect cytologique de malignité. Classe I.

Biopsie :

— (N° 12.965, le 23-2-53). Epithélioma malpighien spino-cellulaire à globes kératosiques.

Traitement :

— Curiethérapie : 61,2 mcd.

— Radiothérapie : 10.500 r.

Evolution ultérieure : guérison.

OBSERVATION IX. — M^me^ T... (309/53), 58 ans, ménopausée à 48 ans, consulte le 28-4-53.

Délais d'évolution : 6 mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Douleurs abdominales, métrorragies et leucorrhées importantes.

Signes physiques : Vagin à paroi végétante bosselée, dure. Masse de la grosseur d'une orange. Col impossible à délimiter. Infiltration des paramètres et de la cloison recto-vaginale jusqu'au 1/4 inférieur. Mobilité utérine conservée : épithélioma du col à début intra-cervical au stade III.

Cytologie :

— (N° 436, le 28-4-53). Prélèvement hémorragique pauvre en éléments cellulaires, sans aspect néoplasique caractéristique : réaction inflammatoire très importante. Classe III.

Biopsie :

— (N° 13.207, le 28-4-53). Deux à trois petits fragments d'épithélium de structure normale.

— (N° 13.320, le 24-5-53). Un tout petit fragment d'épithélium envahi par l'inflammation, présente des cellules monstrueuses avec un noyau hyperchromatique et de volumineux nucléoles. Tous ces aspects, malgré l'importance de l'inflammation, sont en faveur d'une lésion néoplasique.

— (N° 13.344, le 1-6-53). Aucun élément épithélial permettant un diagnostic.

— (N° 13.405, le 11-6-53). Tissu inflammatore avec infiltration subaiguë lympho-plasmocytaire.

— (N° 13.599, le 23-7-53). Histiocytome sans caractère de malignité.

— (N° 13.640, le 1-8-53). Epithélioma indifférencié du col utérin, de type anaplasique.

Traitement : Radiothérapie : 10.000 r.

Evolution ultérieure : Décédée le 3-3-54.

OBSERVATION X. — M^me^ D... (932/53), 68 ans, ménopausée à 50 ans. Consulte le 22-12-53.

Délais d'évolution : un an et demi.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Pertes rouges et leucorrhées abondantes. Augmentation de volume de l'abdomen, accompagnée de douleurs abdominales.

Signes physiques : Masse abdominale inférieure médiane et latérale droite, dure et de mobilité réduite : large épithélioma cervico-vaginal infiltrant les paramètres et la partie postérieure de la cloison vésico-vaginale. Stade IV.

Cytologie :

— (N° 833, le 29-12-53). Aucune cellule anormale en faveur d'un processus néoplasique. Classe I.

Biopsie :

— (N° 14-182, le 29-12-53). Muqueuse cervicale absolument normale.

— (n° 14.302, le 4-1-54). Epithélioma malpighien spino-cellulaire.

Traitement : Radiothérapie palliative.

Evolution ultérieure : Décédée le 27-9-54.

OBSERVATION XI. — M^me^ B... (HD 696), 60 ans, ménopausée à 43 ans.

Délais d'évolution : 4 mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : pertes rosées relativement abondantes liquides, sans caillots, se renouvelant presque quotidiennement. Douleurs lombaires.

Signes physiques : néant.

Cytologie :

— (N° 829, le 4-1-54). Aucun élément de structure néoplasique. Classe II.

Biopsie :

— (Le 24-3-54). Examen macroscopique de la pièce opératoire « choux-fleur » du fond utérin du volume d'une grosse amande implanté sur une surface de 50 mm.

L'examen histologique n'a pas été pratiqué.

Traitement : Hystérectomie totale.

Evolution ultérieure : Douleurs à la miction, mais pas de récidive actuelle.

OBSERVATION XII. — M^me^ T... (206/54), 40 ans, réglée, consulte le 20-3-54.

Délais d'évolution : néant.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : quelques leucorrhées banales.

Signes physiques : Ulcération minime du col : stade I à son tout début. Test de Schiller : petite zone iodo-négative.

Colposcopie : plage blanchâtre à contours nets, légèrement ulcérée.

Cytologie :

— (N° 1022, le 20-3-54). Frottis hémorragiques, avec de nombreux placards de cellules endocervicales sans caractère cytologique de malignité. Réaction inflammatoire histiocytaire très importante. Classe III suspecte.

Biopsie :

— (N° 14.610, le 31-3-54). Epithélioma malpighien spino-cellulaire très différencié.

Traitement appliqué : Curiethérapie : 63 mcd.

Evolution ultérieure : Guérison actuelle.

OBSERVATION XIII. — M^me^ M... (468/54) 55 ans, hystérectomie à 53 ans, consulte le 3-6-54.

Délais d'évolution : 4 mois.

Symtômes actuels :

Signes fonctionnels : pertes de sang et leucorrhées après hystérectomie sub-totale pour fibrome.

Signes physiques : volumineuse masse végétante cervico-vaginale. Cancer du corps utérin propagé au col et au vagin.

Cytologie :

— (N° 1.192, le 11-6-54). Pratiquée 2 mois après l'intervention : aucune cellule néoplasique. Frottis de la classe II.

Biopsie :

— (N° 15.095, le 19-8-54). Aucun élément cellulaire.

— (N° 15.100, le 26-8-54). Vaste prolifération néoplasique très dense. Plages de nécrose avec noyaux monstrueux, et disposition cellulaire en faisceaux tourbillonnants. Monstruosités cellulaires et nucléaires très prononcées. Ces images sont celles d'un léio-myosarcome.

Traitement appliqué :

— Ablation de l'énorme masse végétante ;
— Curiethérapie vaginale : 43,2 mcd.
— Roentgenthérapie pelvienne : 24.000 r.

Evolution actuelle : La malade n'a pas été revue depuis quelques mois. Aggravation progressive.

OBSERVATION XIV. — M^me^ L... (697 54) 68 ans, ménopausée à 48 ans, consulte le 18-8-54.

Délais d'évolution : un mois et demi.

Symtômes actuels :

Signes fonctionnels : Hémorragies abondantes et persistantes après la ménopause.

Signes physiques : Vaste épithélioma vaginal ulcéro-végétant des quatre faces vaginales, infiltrant les quatre culs-de-sac et les deux cloisons. Stade IV.

Cytologie :

— (N° 1.329, le 24-8-54). Frottis purulent et hémorragique ne présentant pas de cellules néoplasiques. Classe II.

Biopsie :

— (N° 15.102, le 21-8-54). Epithélioma malpighien spino-cellulaire.

Traitement appliqué :

— Roentgenthérapie : 19.000 r.

— Curiethérapie vaginale : 43,2 mcd.

Evolution ultérieure : Aggravation progressive.

OBSERVATION XV. — M^me^ C... (786/54), 65 ans, ménopausée à 49 ans, après hystérectomie sub-totale pour métrite. Consulte le 18-9-54.

Délais d'évolution : un an.

Symtômes actuels :

Signes fonctionnels : leucorrhées persistantes.

Signes physiques : bas-fond vaginal légèrement végétant en surface et induré.

Cytologie :

— (N° 1.376, le 22-9-54). Frottis cervicaux d'inflammation aiguë. Aucun aspect cytologique de malignité sur les prélèvements examinés. Classe II.

Biopsie :

— (Le 6-9-54, Pr Picard). Epithélioma malpighien indifférencié.

Traitement appliqué :

— Curiethérapie vaginale : 45 mcd.
— Radiothérapie : 15.750 r.

Evolution ultérieure : Malade perdue de vue depuis un an.

OBSERVATION XVI. — M^me^ M... (980/54), 69 ans, ménopausée à 49 ans, consulte le 7-12-54.

Délais d'évolution : Quarante jours.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Métrorragies relativement abondantes à plusieurs reprises. Lombalgies et douleurs pelviennes à la fatigue.

Signes physiques : Col normal, ulcération de la paroi postérieure droite du vagin infiltrant les parties molles péri-vaginales.

Cytologie :

— (N° 1.426). Aucune cellule maligne sur les prélèvements examinés. Classe I.

Biopsie :

— (N° 1.820 H). Fibrosclérose du col avec cervicite.
— (N° 1.897 H). Epithélioma malpighien spino-cellulaire.

Traitement appliqué :

— Curiethérapie : 48,6 mcd.
— Curiepuncture : 4,5 mcd.
— Evidement inguinal droit.

Evolution ultérieure : Décédée le 19-3-55.

OBSERVATION XVII. — M^me^ H... (250 55), 77 ans, ménopausée à 50 ans, consulte le 26-3-55.

Délais d'évolution : Deux ans.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Métrorragies distillantes.

Signes physiques : Lèvre antérieure du col souple, muqueuse intacte, lèvre postérieure effacée.

Aucune lésion visible : En réalité, épithélioma intra-cervical au stade III.

Cytologie :

— (N° 1.829, le 29-3-55). Réaction inflammatoire. Aucun aspect cytologique de malignité. Classe II.

Biopsie :

— (N° 15.674, le 30-3-55). Aspects extrêmement suspects de malignité sans preuve formelle sur les plans de coupe.

— (N° 15.693, le 6-4-55). Epithélioma épidermoïde spino-cellulaire très différencié.

Traitement appliqué :

— Curiethérapie : 58,5 mcd.
— Radiothérapie : 10.500 r.

Evolution ultérieure : Paraît guérie actuellement.

OBSERVATION XVIII. — Mme C... (339/55), 49 ans, réglée, consulte le 23-4-55.

Délais d'évolution : Treize mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Pertes rosées et métrorragies.

Signes physiques : Epithélioma du corps utérin.

Cytologie :

— (N° 1.947, le 28-4-55). Prélèvements cervicaux pratiqués après hystérectomie sub-totale : nombreux placards de cellules endo-cervicales de morphologie normale. Aucune cellule suspecte. Classe II.

Biopsie :

— (Le 30-3-55, Dr Reboul, Aix). Examen de la pièce opératoire : Adénocarcinome papillaire du corps utérin.

— (N° 15.776, le 28-4-55). Biopsie à la curette du col restant : Coagulum fibrino-leucocytaire ne contenant absolument aucun élément épithélial.

Traitement appliqué :

— Curiethérapie : 54 mcd.
— Roentgenthérapie : 21.000 r.

Evolution ultérieure : La malade n'a pas été revue depuis janvier 56.

OBSERVATION XIX. — Mme M... (C.A.C. Toulon).

Cytologie :

— (N° 1.955). Absence de cellules néoplasiques sur les prélèvements. Frottis classe II.

Biopsie :

— (N° 15.790). Epithélioma malpighien spino-cellulaire.

OBSERVATION XX. — Mme d'A... (459/55), 45 ans, réglée, consulte le 31-5-55.

Délais d'évolution : 5 mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Métrorragies abondantes spontanées 3 mois après application de radium.

Signes physiques : Col utérin augmenté de volume, nodules sous-muqueux, paramètre gauche induré : épithélioma du col utérin au stade IV.

Cytologie :

— (N° 2.092), le 3-6-55). Frottis très inflammatoires ne présentant aucune cellule néoplasique. Classe II.

Biopsie :

— (N° 15.929, le 14-6-55). Polype endo-cervical, sans caractère de malignité.

— (N° 15.954, le 22-6-55). Epithélioma malpighien spino-cellulaire.

— (N° 15.992, le 6-7-55). Epithélioma malpighien spino-celluaire.

Traitement appliqué :

— Hystérectomie élargie (Wertheim).

— Radiothérapie.

Evolution ultérieure : N'est pas revenue à la consultation du C.A.C. depuis neuf mois.

CLIENTELE PRIVEE :

OBSERVATION XXI. — M^me^ T..., 49 ans, ménopausée à 48 ans, consulte le 30-11-53.

Délais d'évolution : imprécis.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Métrorragies importantes.

Signes physiques : Ulcération du col utérin saignant au contact.

Cytologie :

— (N° 321 Cy, le 30-11-53). Frottis très hémorragiques montrant quelques cellules anormales sans caractère néoplasique absolu. Prélèvements à répéter ou biopsie à pratiquer. Classe III.

Biopsie :

— (N° 4.636, le 3-12-53). Epithélioma malpighien intermédiaire infiltrant.

OBSERVATION XXII. — M^me^ H..., 70 ans, ménopause ancienne, consulte le 8-6-54.

Délais d'évolution : imprécis.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Métrorragies.

Signes physiques : Image radiologique lacunaire de néoplasme du corps utérin.

Cytologie :

— (N° 741 Cy, le 8-6-54). Aucun aspect suspect, mais obstruction du canal cervical par un caillot sanguin. Classe II, à répéter.

— (N° 756 Cy, le 11-6-54). Réaction inflammatoire discrète. Absence de cellule néoplasique. Classe II.

Biopsie :

— (N° 5876, le 15-6-54). Epithélioma cylindrique glandulaire du corps utérin avec métaplasie malpighienne.

OBSERVATION XXIII. — Mme D..., 57 ans, ménopausée à 54 ans, consulte le 5-5-55.

Délais d'évolution : deux ans.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : Petites métrorragies discontinues et répétées. Leucorrhées entre les pertes rouges. Utérus augmenté de volume.

Signes physiques : Col normal. Corps utérin augmenté de volume.

Cytologie :

— (N° 1.750 Cy, le 5-5-55). Frottis cervicaux ne montrant aucune cellule maligne. Classe I.

Biopsie :

— (N° 8.186, le 25-5-55). Epithélioma cylindrique glandulaire du corps utérin, de type végétant.

Après l'analyse de nos examens faux-négatifs, deux remarques s'imposent :

— Les frottis n'ont été renouvelés qu'une seule fois, car une biopsie a été pratiquée en général, presque immédiatement après la cytologie, souvent le même jour. On comprend l'intérêt majeur de la répétition des frottis à une semaine d'intervalle, environ. La statistique présentée par Varangot, Nuovo et Vassy est démonstrative à cet égard : le pourcentage d'erreurs négatives, qui est de 15,4 % au premier prélèvement, tombe à 8,6 % lors du deuxième prélèvement.

— Si la dégénérescence et la nécrose sont une présomption en faveur de la malignité, elles sont aussi une source d'erreurs fréquentes. Dans la plupart des cas où les prélèvements ont été négatifs, il s'agissait d'épithélioma utérin, ulcéré, végétant, au stade III ou IV avec propagation locale ou régionale importante. La cytologie est ici inutile et nuisible et une biopsie est bien préférable.

D. - LES DIAGNOSTICS FAUX-POSITIFS

CLIENTELE PRIVEE :

OBSERVATION XXIV. — Mme F..., 62 ans, ménopause ancienne, consulte le 21-1-53.

Délais d'évolution : imprécis.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : métrorragies persistantes traitées par radiothérapie et curiethérapie.

Signes physiques : examen génital négatif.

Cytologie :

— (N° 3.030, le 2-1-53). Frottis cervicaux montrant une réaction inflammatoire subaiguë, avec gigantisme cellulaire et des éléments épithéliaux de l'endomètre de nature néoplasique. Classe IV.

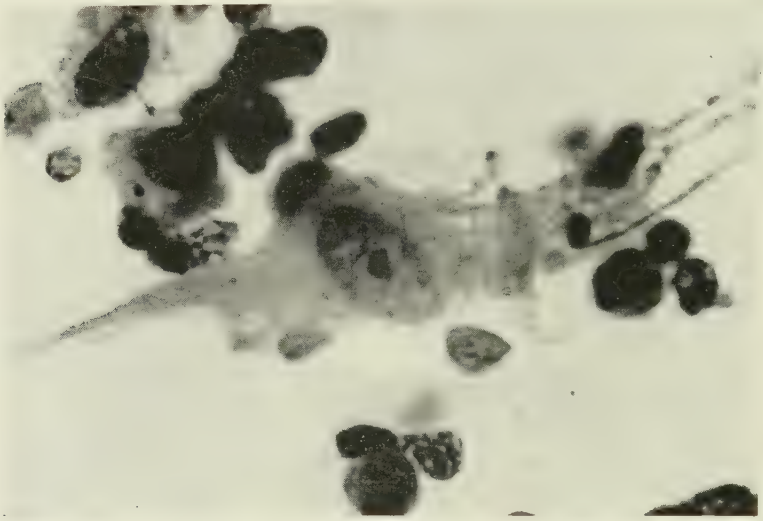

FIG. 15. - *Observation XXIV.* — Frottis n° 3030

Cellule à protoplasme abondant assez mal limité avec un noyau très volumineux et un nucléole hypertrophié correspondant à des fibroblastes dans un fibroléiomyome utérin sous-muqueux.

Frottis classé par erreur dans le groupe IV.

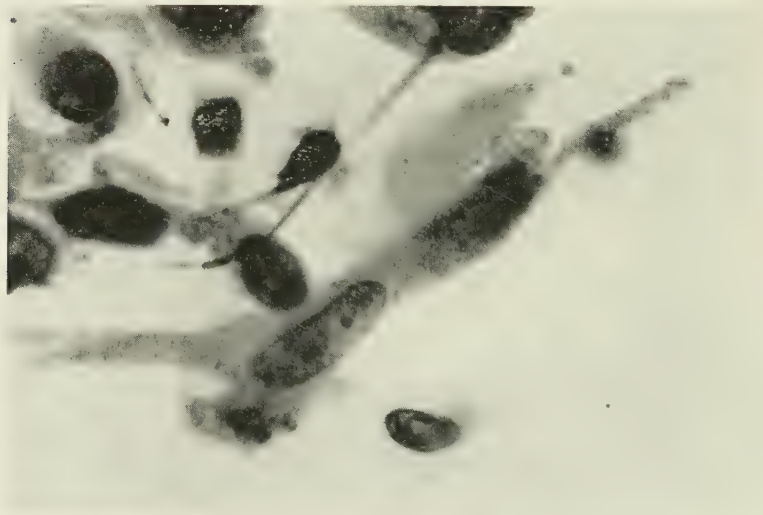

FIG. 16. - *Observation XXIV.* — Frottis n° 3030

Cellule de même nature que sur la figure 15, mais le protoplasme et le noyau sont ici beaucoup plus allongés.

Biopsie :

— (N° 3.089, le 17-1-53). Fibro-léiomyomes utérins multiples et calcifiés, avec métrose hyperplasique très importante. Les aspects cellulaires expliquent les anomalies relevées dans les frottis.

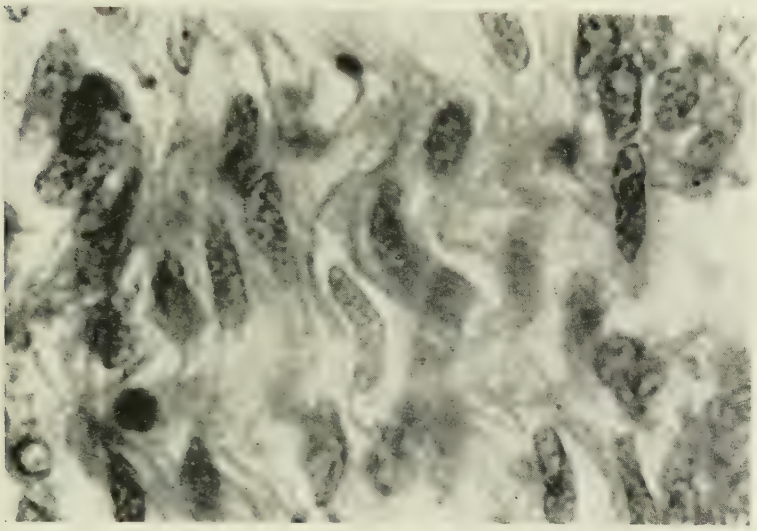

Fig. 17. - *Observation XXIV.* — Examen histologique n° 3.089 C
A un fort grossissement, on note la grande similitude entre les éléments rencontrés sur les frottis et l'aspect histologique des fibroblastes.

Traitement appliqué : Hystérectomie.

OBSERVATION XXV. — M^me^ D..., 54 ans, ménopausée à 53 ans, consulte le 7-3-54.

Délais d'évolution : un mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : petites pertes rouges.

Signes physiques : électro-coagulation du col utérin.

Cytologie :

— (N° 546 Cy, le 17-3-54). Frottis cervicaux présentant des cellules atypiques sans caractère absolument néoplasique. Malade à revoir après traitement anti-inflammatoire. Classe III.

— (N° 679 Cy, le 11-5-54). Présence de très nombreuses cellules à noyaux monstrueux, hyperchromatiques, avec inversion du rapport nucléoplasmatique. Epithélioma probable. Classe V.

En réalité, il s'agissait d'une muqueuse utérine en voie de régénération, avec des cellules hyperactives à gros noyaux et de nombreux histiocytes géants. Nous ne possédions pas la notion d'électrocoagulation et il est évident que ces aspects cytologiques pouvaient faire penser à l'existence d'un épithélioma.

Aucun examen histologique ne fut pratiqué chez cette malade, il paraissait tout à fait inutile.

OBSERVATION XXVI. — Mme D..., 41 ans, réglée, consulte le 10-8-54.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : règles douloureuses, prolongées, très abondantes. Pas de véritables métrorragies.

Signes physiques : examen génital négatif.

Cytologie :

— (N° 888 Cy, le 10-8-54). Présence de sang et de très nombreuses cellules cylindriques de l'endomètre, avec anisocytose et anisonucléose. Examens à poursuivre. Classe IV.

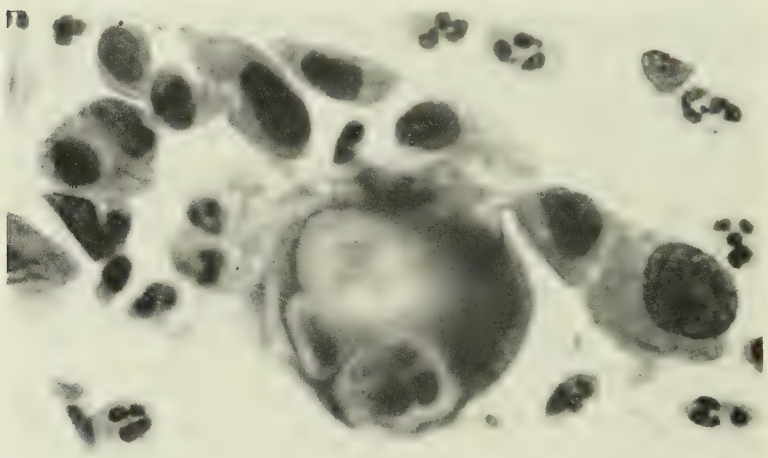

FIG. 18. - *Observation XXVI.* — Frottis n° 838 CY

Un groupe de cellules de caractères néoplasiques plus ou moins différenciées avec au centre une cellule macrophagique monstrueuse.

La preuve de l'épithélioma n'a pas été apportée par l'histologie, mais il n'y a eu qu'une seule biopsie et la malade n'a pas été revue.

Biopsie :

— (N° 6.233, le 16-8-54). Métrose hyperplasique avec polype muqueux hémorragique.

OBSERVATION XXVII. — Mme P..., 47 ans, réglée, consulte le 10-9-54.

Délais d'évolution : 6 mois.

Symptômes actuels :

Signes fonctionnels : règles abondantes et petites hémorragies persistantes.

Signes physiques : examen génital négatif.

Cytologie :

— (N° 933 Cy, le 10-9-54). Frottis cervicaux présentant une abondance anormale de cellules cylindriques qui indiquent malgré l'absence d'atypie cellulaire, un processus hyperplasique endométrial à vérifier par curettage endo-utérin. Classe III.

— (N° 1.595 Cy, le 24-3-55). Très nombreuses cellules endométriales avec noyaux hyperchromatiques et inversion du rapport nucléo-plasmatique : épithélioma cylindrique. Classe V.

Biopsie :

— (N° 7.806, le 5-4-55). Métrose hyperplasique avec, sur certains fragments, une prolifération exophytique de caractère nettement pré-néoplasique.

OBSERVATION XXVIII. — M^me^ G..., 58 ans, ménopausée à 54 ans, consulte le 7-10-55.

Symptômes actuels : aucun signe clinique.

Cytologie :

— (N° 2.230Cy, le 7-10-55). Assez nombreuses cellules cylindriques très atypiques, quelques cellules épidermoïdes à noyau hyperchromatique, très irrégulier. Classe IV.

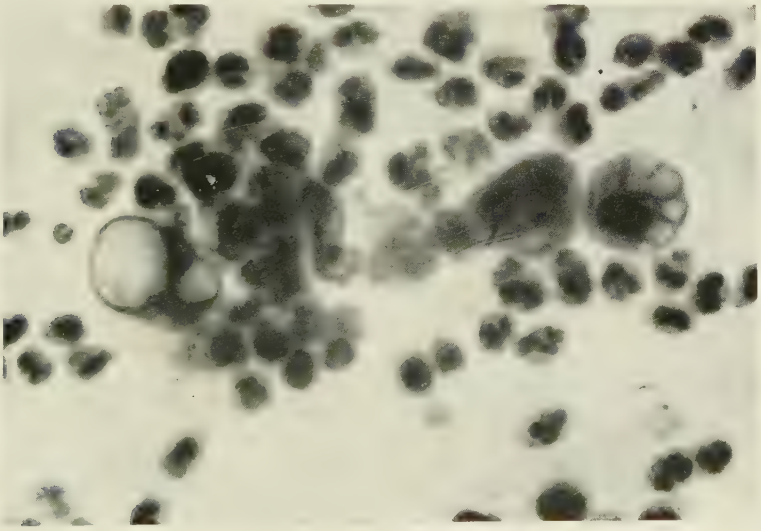

FIG. 19. - *Observation XXVIII.* — Frottis n° 2.230 CY
Cellule cylindrique vacuolaire en « bague à chaton » dont le contour semble « tracé au crayon ».

Biopsie :

— (N° 9.207, le 12-10-55). Lésions de métrite chronique avec endocervicite.

Ainsi que nous venons de le voir, notre statistique présente cinq faux-positifs. Il s'agissait, en réalité :

— d'une métrite chronique avec endo-cervicite,

— de deux métroses hyperplasiques,

— de fibroléiomyomes multiples avec hyperplasie endométriale,

— et dans un cas, l'erreur était due à l'électro-coagulation récente du col utérin que nous ignorions.

Dans tous les cas, nous avons porté à la lecture des frottis le diagnostic de cancer de l'endomètre. Nous pensons donc, comme Ayre, que la plupart des diagnostics faux-positifs ont pour origine la suspicion d'épithélioma du corps utérin.

Le résultat pratique de ces erreurs n'est pas grave. Si elles ont provoqué une castration, l'hystérectomie a été pratiquée chez des femmes dont la plus jeune avait 41 ans, trois étaient ménopausées, et une était aux alentours de la ménopause.

D'autre part, l'examen histologique a montré pour deux de ces malades une hyperplasie endo-métriale de caractère nettement pré-néoplasique.

Nous insisterons enfin sur le fait que certains faux-positifs peuvent devenir par la suite des épithéliomas évidents. Nous avons eu l'occasion d'observer un cas de ce genre où le frottis était positif sans aucun signe clinique. La malade qui avait négligé de se soigner, revint dans le service deux mois plus tard ; l'épithélioma utérin était, à ce moment, absolument patent. Les faux-positifs ne peuvent donc qu'être considérés comme tels, qu'après un ou deux ans d'observation.

LES CAUSES D'ERREUR

I. - LES DIAGNOSTICS "FAUX-POSITIFS"

Ils tiennent à la présence de cellules non cancéreuses, qui, sous des influences diverses, prennent des caractères suspects de malignité.

Soulignons encore une fois qu'aucun critère cytologique spécifique ne permet d'affirmer l'existence d'un cancer.

Il faut distinguer :

— les cellules inflammatoires d'origine conjonctive,

— les cellules épithéliales malpighiennes et cylindriques modifiées.

A. - Les cellules inflammatoires d'origine conjonctive :

1° *Les histiocytes :* La confusion de ces éléments avec des cellules cancéreuses est classique. Leur aspect habituel à cytoplasme spumeux, mal limité, et clair, avec un noyau réniforme, ne pose aucun problème ; par contre, le petit hystiocyte à noyau arrondi, dont la disposition chromatinienne rappelle celle des cellules glandulaires, prête à confusion avec des éléments cellulaires malins de l'endomètre ou de l'endocol.

Les histiocytes géants, multinucléés, plus rares, se rencontrent spécialement après traitement au radium ou radiothérapie. Ils sont absolument bénins.

2° *Les plasmocytes de structure atypique et les lymphocytes* à noyau encoché et irrégulier peuvent être une source d'erreurs, mais à un moindre degré.

B. - Les cellules épithéliales modifiées :

1° Les cellules cylindriques :

Dans certaines conditions pathologiques :
— inflammations,
— hyperplasies bénignes : polypes et fibromes,
— métaplasie malpighienne.

les cellules endocervicales perdent leur aspect caractéristique et présentent des formes anormales qui en imposent parfois pour des cellules d'épithélioma cylindrique.

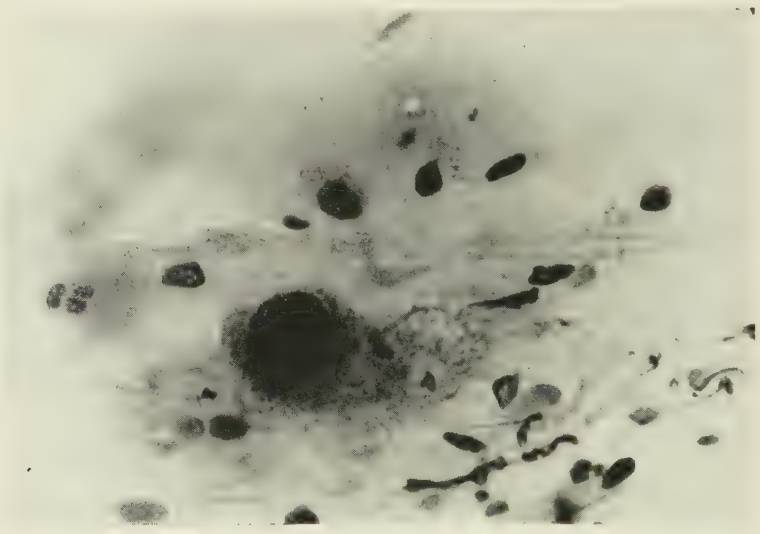

Fig. 20. — Frottis n° 1.376 CAC
Deux histiocytes, l'un très petit, l'autre volumineux, géant, dont le protoplasme spumeux et à contours imprécis contient des particules phagocytées. L'hyperchromatisme du noyau peut provoquer la confusion de cet élément avec une cellule maligne.

Leur noyau est augmenté de volume, régulier et peu chromatique ; le cytoplasme contient une ou plusieurs vacuoles dont l'origine est discutée. Delarue [38] et De Brux [28] signalent même l'existence de mitoses et si l'anisocytose et l'anisonucléose complètent ce tableau, le diagnostic différentiel, avec les éléments malins, devient très délicat.

D'autres atypies cellulaires peuvent se rencontrer :

— cellules multinuclées, allongées : Graham [52, 56] et Runge [134] y attachent une grande importance, mais elles sont banales dans les cervicites chroniques avec ectopie ;

— noyaux volumineux dépourvus de cytoplasme, en particulier dans les cervicites chroniques.

La connaissance approfondie de ces anomalies est précieuse et nécessaire pour éviter de donner au clinicien une réponse erronnée.

2° Les cellules malpighiennes :

a) *Anomalies d'origine hormonale :*

— La *carence folliculinique* produit des altérations dégénératives du cytoplasme et du noyau. Après la ménopause ou la castration, les frottis prennent le type atrophique, avec apparition de cellules basales atypiques surtout en cas de vaginite surajoutée. L'aspect des prélèvements est assez spécial : petites cellules rondes basophiles ou acidophiles par réaction inflammatoire, avec un noyau en voie de pycnose, mêlées à des hématies, des polynucléaires, des histiocytes et des cellules de l'endocol. Davidson, Hecht et Wintson [36] trouvent 3 % de frottis de ce type chez des femmes ménopausées.

— *L'excès folliculinique* se traduit par une éosinophilie importante du protoplasme des cellules superficielles et une augmentation considérable de l'index caryopycnotique. Le terme ultime de la différenciation cellulaire est la cellule anucléée complètement kératinisée.

L. G. Koss a remarqué, au cours de traitement de cancers du sein par les œstrogènes, l'apparition de cellules de taille gigantesque à noyau irrégulier, hyperchromatique.

Personnellement, au centre régional de Marseille, où de nombreuses malades sont traitées par les œstrogènes, nous n'avons jamais observé de cas semblables.

En fait, tous ces éléments ne seront pas confondus avec des cellules néoplasiques si on sait les rattacher à leur cause.

— *La grossesse* détermine une hyperplasie de l'épithélium vaginal et utérin, c'est un processus physiologique qui provoque des altérations cellulaires nécessitant un examen minutieux de la part du cytologiste. Mais il s'agit d'un phénomène banal et l'intérêt de la méthode cytologique dans le dépistage des cancers génitaux pendant la gestation est souligné par J. Varangot, V. Nuovo et S. Vassy [158], à qui elle a permis de reconnaître cinq épithéliomas invasifs, alors que la clinique était incapable de les déceler. Pratiquement, deux sources d'erreurs sont possibles :

— Les déciduoses du col, qui atteignent, d'après les statistiques américaines, 10 % de femmes enceintes : les cellules déciduales présentent souvent des déformations et des atypies nucléaires manifestes.

— Les cellules trophoblastiques surtout : leur cytoplasme est abondant et foncé, leurs noyaux gros et irréguliers.

« Elles manquent pendant la grossesse et n'apparaissent sur les frottis qu'après un avortement ou un accouchement ; elles ne persistent pas au delà d'un mois après l'évacuation de l'utérus ». (Varangot [158])

b) *Anomalies d'origine inflammatoire.*

Nous ne reprendrons pas l'étude de la cytologie atypique déterminée par les affections non spécifiques (cervicite, métrite) ou par les infections parasitaires à trichomonas qui n'entraînent, en effet, aucune suspicion véritable. Il faut seulement penser que la présence de trichomonas n'exclue pas la possibilité d'un épithélioma.

Nous insisterons un peu plus sur les réactions cytologiques de type irritatif :

— irritations mécaniques
— irritations traumatiques
— irritations chimiques
— irritations thérapeutiques : radium et rayons X.

— *Les pessaires vaginaux* des femmes âgées sont la cause de modifications cellulaires importantes dont l'origine est triple :

— l'irritation surtout si le pessaire est en caoutchouc ;
— l'infection qui a pour conséquences l'ulcération cervicale ;
— la kératinisation provoquée par le frottement.

Les cellules desquamées prennent les formes les plus bizarres : mélange de cellules atrophiques, vacuolaires fortement basophiles à noyau hyperchromatique volumineux, de cellules éosinophiles kératinisées pathologiques, histiocytes multinucléés, polynucléaires, hématies ; l'aspect du frottis fait songer à un adéno-carcinome de l'endomètre si on ignore l'histoire clinique.

— *L'électrocoagulation du col* entraîne pendant trois à quatre semaines des altérations des cellules malpighiennes qui sont en tous points semblables à celles des cellules malignes desquamées d'un épithélioma du col bien différencié. L'absence de ce renseignement nous a fait ranger, par erreur, un prélèvement dans le groupe V.

— *Les radiations.* — La curiethérapie amène des remaniements cellulaires qui intéressent surtout le noyau : modifications de répartition de la chromatine, nucléole apparent, noyaux multilobés, volumineux, mais il n'existe pas d'hyperchromatisme ni d'augmentation du rapport nucléoplasmatique. Les histiocytes géants multinucléés sont fréquents.

La connaissance parfaite de ces atypies est nécessaire si on examine des malades en cours de traitement.

C. - Les anomalies primitives :

Groupées sous le nom de « dyscaryose » par Papanicolaou, de « precancer cell complex » par Ayre, elles ne sont liées à aucune cause connue inflammatoire ou hormonale. La dyscaryose peut atteindre toutes les couches de l'épithélium, mais ce sont les modifications des cellules basales qui posent les problèmes les plus complexes : le noyau est augmenté de volume, hyperchromatique, multiple même ; le cytoplasme, souvent éosinophile, est parsemé de vacuoles ; le rapport nucléo-cytoplasmique est fréquemment perturbé, la membrane nucléaire épaissie, les nucléoles bien visibles. Devant un tel tableau et des images aussi trompeuses, comment ne pas penser au cancer ? Et pourtant la signification de ces cellules dyscaryotiques n'est pas clairement établie. S'agit-il, comme le prétend Papanicolaou d'un stade initial du cancer du col, ou comme l'écrit Ayre d'une « étape cytologique du cancer » ? Telle n'est pas notre conception. En réalité, toutes les lésions se rencontrent depuis la dysplasie pavimenteuse bénigne et banale jusqu'à la dysplasie irrégulière suspecte (épithélioma intra-épithélial en puissance) avec tous les intermédiaires possibles. Les limites sont floues entre les aspects bénins et malins et l'anatomie pathologique elle-même dans certains cas parvient difficilement à trancher la question.

Mais si le potentiel évolutif de ces « atypies épithéliales aggravées » est difficile à apprécier leur progression vers l'anaplasie ou leur transformation néoplasique est plus rare que leur régression. Ces lésions sont presque toujours en définitive de nature bénigne.

II. - LES DIAGNOSTICS FAUX-NEGATIFS

Ils tiennent à l'absence de cellules cancéreuses qui reconnaît deux facteurs :

— l'absence ou la faible concentration des cellules malignes au lieu du prélèvement ;
— une mauvaise technique de prélèvement et de préparation.

A. - Absence ou faible concentration de cellules malignes au lieu du prélèvement :

Diverses raisons expliquent que les éléments malins soient absents sur les préparations ou disséminés à tel point qu'ils passent inaperçus et qu'une tumeur importante n'ait aucune traduction cytologique.

1° **Anomalies de desquamation** : Quelques épithéliomas ne desquament pas, c'est là un phénomène exceptionnel. Par contre, on peut observer :

— une oblitération du col utérin par un caillot sanguin et on comprend dès lors pourquoi les diagnostics faux-négatifs sont plus fréquents dans les adénocarcinomes de l'endomètre ;

— une tumeur développée en profondeur ;

— des éléments bien différenciés desquamés de cellules cylindriques du col et du corps utérin, comparables aux cellules normales et dont les modifications sont si discrètes que la distinction entre la bénignité et la malignité est impossible.

2° Les éléments desquamés sont ininterprétables L'n traitement par les agents physiques (radium), la nécrose dans les cancers utérins à un stade avancé de leur évolution rendent les cellules malignes méconnaissables.

B. - Mauvaises techniques de prélèvement et de préparation :

Nous avons décrit longuement toutes ces techniques et nous avons insisté chaque fois sur les avantages et les inconvénients de chacune. Nous rappellerons seulement que les diagnostics faux-négatifs sont liés pour une grande part :

— au nombre *insuffisant des prélèvements :* Papanicolaou et Traut [117] [118] font en moyenne 3 à 4 frottis par malade, espacés de quelques jours ;

— à des *prélèvements défectueux,* mal orientés, faits à l'aveugle, dans les deux tiers antérieurs du vagin. Il faut pratiquer un grattage au niveau du col ou au contact même de la zone suspecte suffisant, mais pas trop appuyé, sinon on risque de faire saigner facilement une muqueuse fragile et ulcérée ; et si l'on soupçonne une tumeur endo-utérine, y adjoindre une aspiration endo-cervicale ou endo-métriale ;

— *à un défaut de technique.* Le frottis est mal étalé, trop épais ou, au contraire, trop mince, pauvre en éléments cellulaires, ou encore très hémorragique et les cellules malignes, si on a la chance d'en retrouver quelques-unes, sont véritablement noyées au milieu des hématies. Leur interprétation en devient délicate.

LES INDICATIONS DE LA COLPOCYTOLOGIE

Les indications de la cytologie cervico-vaginale, comme d'ailleurs de la cytologie en général : bronchique, urinaire, ganglionnaire, pour ne citer que les applications principales de la méthode, répondent à un seul but : faire la preuve de l'existence d'un cancer à un stade précoce. La clinique, la radiologie sont souvent en défaut, ou susceptibles seulement d'amener le clinicien à soupçonner la malignité ; seule la biopsie nous apporte la certitude scientifique, mais elle n'est pas toujours possible. C'est tout naturellement à la cytologie que l'on s'est adressé alors pour préciser ou orienter un diagnostic hésitant.

I. - LES PRELEVEMENTS SONT NECESSAIRES

Dans les cas où l'examen histologique est impossible ou difficile.

A. - La biopsie est impossible chez les femmes au vagin atrésique, lorsque le col est caché par des brides vaginales et inaccessible à la pince à biopsie ; enfin, pour le dépistage des récidives de cancers génitaux après traitement curie et radiothérapique. Seule, la cytologie peut se prêter à des examens répétés.

B. - La biopsie est difficile chez les malades présentant des signes fonctionnels d'alarme : leucorrhées, métrorragies, et dont l'examen clinique est négatif. On conçoit la difficulté de faire accepter un curettage explorateur pour un symptôme aussi banal que la leucorrhée ; elle est cependant la traduction de certains cancers avancés du corps utérin.

Toutes les femmes aux alentours de la ménopause, qui ont des pertes anormales, hémorragiques ou non, devraient être soumises à un examen cytologique de contrôle.

II. — LES PRELEVEMENTS SONT UTILES

A. - La recherche des cellules néoplasiques est souhaitable si l'examen gynécologique a révélé une métrite du col ou une cervicite, et à plus forte raison une anomalie quelconque : leucoplasie, érosion, ectropion ou des lésions atypiques dont la surveillance est nécessaire pendant de longs mois.

B. - La recherche des cellules néoplasiques est intéressante avant une exploration endo-utérine : curettage, hystérographie, et avant toute intervention, qu'il s'agisse d'une simple électrocoagulation ou d'une hystérectomie.

III. — LE DEPISTAGE SYSTEMATIQUE

Le cyto-diagnostic tire son intérêt du dépistage des lésions génitales à un stade pré-clinique. C'est l'indication principale de la méthode. Elle a été réalisée dans certains centres, aux Etats-Unis, en Allemagne à la Clinique gynécologique de Hambourg ; elle a reçu un début d'application en Suisse et en Belgique. En France, rien de tel n'a été conçu ; on a envisagé de pratiquer le dépistage systématique dans le corps enseignant, mais ce projet n'a pas encore été réalisé. Seul, à l'heure actuelle, l'examen de toutes les femmes qui consultent dans les maternités ou les services spécialisés reste possible ; la solution idéale apparaît peu réalisable, étant donné les exigences requises, qui sont triples :

1) *La nécessité d'un personnel spécialisé,* entraîné à ces techniques : les frottis ne doivent être effectués et interprétés que par des médecins cytologistes et anatomo-pathologistes.

2) *Le prix de revient élevé* de l'examen cytologique que Delarue et Orcel [39] estimaient à 300 francs en 1952, ce qui semble nettement en-dessous de la vérité en 1956.

3) *Il est difficile d'obliger* les femmes à se soumettre à un examen alors qu'elles ne présentent aucun symptôme. D'autre part, il faut tenir compte de l'incidence morale que peut avoir, sur un sujet, une seule réponse suspecte ou positive erronée qu'aucune biopsie ne viendra confirmer.

Pourtant, et malgré toutes ces objections, le dépistage systématique serait très utile pour plusieurs raisons :

— Beaucoup de cancers génitaux sont asymptomatiques, même au stade I, et demeurent latents pendant une longue période de leur évolution ; d'après les statistiques étrangères, ils sont diagnostiqués 10 ans plus tôt par rapport à l'âge moyen des cancers du col ; rien ne vient en faire soupçonner l'existence. On conçoit ainsi l'importance des prélèvements vaginaux et cervicaux après inspection soigneuse du col.

— Le nombre d'épithéliomas intra-épithéliaux décelés n'est pas négligeable, si l'on s'en réfère à des statistiques américaines :

— Mac Lean [84] (1948), en trouve 10 chez 520 femmes ;

— Mengert [92] (1949), 7 chez 800 femmes ;

— Skapier [150, 151] (1949), 28 sur 10.000 examens de cols cliniquement sains.

Le principe de cette méthode, dont l'efficacité n'est plus à démontrer, est excellent ; il reste à en découvrir les modalités d'application sur une large échelle.

LA VALEUR PRATIQUE DE LA COLPOCYTOLOGIE

I. — LE CLINICIEN ET LA REPONSE DU CYTOLOGISTE

A. - Les frottis negatifs (groupes I et II) :

Une réponse négative ne permet pas de conclure à l'absence de cancer, elle signifie simplement que les prélèvements examinés ne montrent pas de cellules néoplasiques. Si des signes cliniques de suspicion persistent, il faut répéter les examens et avoir recours aux autres moyens d'exploration du tractus génital.

B. - Les frottis du groupe III :

Le clinicien devra mettre en œuvre tous les moyens de diagnostic à sa disposition pour s'assurer qu'il n'existe pas de tumeur. Il importe, avant tout, de surveiller régulièrement la malade, répéter les frottis trois à quatre fois, à quelques jours d'intervalle, au besoin, après un traitement par les oestrogènes à la dose de 1 à 2 mmg. par jour, pendant 10 jours pour « les éclaircir », en particulier en cas de réaction inflammatoire ou de ménopause atrophique. Les oestrogènes provoquent la prolifération de l'épithélium des muqueuses génitales, et font disparaître les cellules atrophiques ; seules persistent les cellules malignes, s'il s'agit d'un cancer. Enfin, il est inutile de rappeler qu'un examen histologique est nécessaire en présence de lésions suspectes cliniquement visibles.

C. - Les frottis positifs (groupes IV et V) :

Il est indispensable, dans tous les cas, d'obtenir une confirmation de la malignité par une biopsie que l'on examinera en totalité sur coupes en série ; négative, elle sera renouvelée. Si des biopsies successives demeurent négatives, alors que les

frottis présentent toujours des cellules malignes, certains, comme Varangot [154, 156], sont partisans de l'intervention et donnent la préférence à la conisation du col utérin. Le principe en est simple : il consiste à prélever un fragment en forme de tronc de cône au niveau de la zone de jonction de l'exo- et de l'endo-col. La pièce opératoire est divisée en plusieurs fragments qui sont coupés en totalité ; ainsi, de tout petits néoplasmes sont décelés et, au surplus, on peut juger de l'infiltration exacte du cancer dans la profondeur.

En effet, à plusieurs reprises, sur la constatation de frottis du groupe V, sans signes cliniques extérieurs nets, l'examen anatomo-pathologique nous a permis de découvrir des épithéliomas intra-cervicaux ou isthmiques très infiltrants. Dans trois cas, des aspects cliniques correspondants à un stade 0 nous ont montré sur les coupes en série du col, des stades I très nets. Aussi, on peut se demander si le stade 0 peut être considéré comme une réalité clinique car l'examen histologique soigneux trouve bien souvent sur l'une des coupes un stade invasif.

Par contre, Varangot [157], conseille l'intervention d'emblée sur la seule foi de prélèvements cervicaux ou endométriaux positifs répétés, sans curettage explorateur préalable chez les femmes présentant des métrorragies après la ménopause.

II. — ETUDE COMPAREE DES DIFFERENTS MOYENS DE DEPISTAGE

La discrétion des signes cliniques dans les épithéliomas intra-épithéliaux et certains cancers du stade I rend l'examen gynécologique insuffisant et exige d'autres méthodes de diagnostic ; examens spéciaux paracliniques qui, loin de s'opposer, se complètent au contraire admirablement. Une confrontation entre ces diverses méthodes serait du plus haut intérêt, mais n'apparaît pas possible car :

— les résultats concordants sont peu nombreux, ils varient avec l'interprétation personnelle de chaque auteur.

— Le rendement d'une méthode dépend de celui qui l'utilise.

A. - L'examen au speculum :

Il est d'un intérêt incontestable, pour déceler une érosion ou une ulcération d'aspect métritique, une exocervicite, un ectropion, une leucoplasie surtout, qui crée un remaniement de l'épithélium cervical et constitue l'étape préparatoire au cancer.

D'autre part, malgré un exocol intact, le canal cervical est, plus souvent qu'il n'est classique de le dire, à l'origine d'un épithélioma. « La manœuvre qui consiste à écraser légèrement le

museau de tanche entre les valves du spéculum permet, lorsqu'elle fait sourdre une goutte de sang à l'orifice cervical, d'alerter le clinicien et de l'inciter à poursuivre ses recherches en profondeur par la curette et l'hystérographie ». (Funck-Brentano) [45].

B. - Le test de Schiller :

Il repose sur la propriété du glycogène de se colorer en brun au contact de l'iode. L'épithélium normal du col utérin est chargé de glycogène et badigeonné avec la solution de Lugol à 1 %, il prend une teinte brun-acajou. Si la femme est castrée ou ménopausée, il faut lui administrer une faible dose d'oestrogènes (2 mmg.) avant de pratiquer ce test, qui n'acquiert toute sa valeur que sur des cols sains en apparence. Les zones anormales forment des plages blanches à contours nets, mais l'existence d'une zone iodo-négative n'affirme en rien l'existence d'un cancer.

Il en résulte que la fidélité du test de Schiller ne paraît pas très constante ; il n'est pas spécifique pour Netter [100] qui lui préfère la colposcopie et les frottis vaginaux. Moricard [94, 96], par contre, y attache une grosse importance, qui ne paraît pas justifiée à Varangot [156] et ses collaborateurs, pour lesquels il permet seulement d'orienter la biopsie.

C. - La colposcopie :

Cette technique, imaginée par Hinselmann [66, 67, 68], consiste à examiner le col avec une loupe binoculaire, de façon à déceler des lésions invisibles à l'œil nu, que l'on fait ressortir parfaitement par un badigeonnage à l'acide acétique à 3 %. Magendie compare son rôle à celui de la tomographie. Les images révélées par le colposcope sont :

— les érosions vraies,

— les ectopies,

— la leucoplasie : plage blanche nacrée, légèrement surélevée,

— la base de leucoplasie : plage blanc-jaunâtre parsemée de points rouges vifs,

— la mosaïque, composée de petits rectangles ou losanges blancs-jaunâtres,

— la zone rouge non caractéristique : plage rouge foncé à limites très précises. Cette image est en relation avec la maladie de Bowen.

— suspicion de microcarcinome (E.O.A. invasif ayant moins de 5 mm. d'extension en surface) : épithélium atypique avec bosselures jaunes-rougeâtres et hypervascularisation,

— des zones iodo-négatives à contours nets, non caractéristiques, isolées par Palmer [111], qui sont parfois le siège d'épithéliomas intra-épithéliaux.

Funck-Brentano [44, 45], lui reconnaît les indications suivantes :

1) Le test de Schiller a montré une zone iodo-négative à contours nets.

2) Les frottis vaginaux ont montré des images suspectes.

3) Une hystérectomie est envisagée avec conservation du col.

4) Les cas traités pour un état pré-cancéreux, dans un but de surveillance périodique.

Navratil [98, 99], de Gratz, considère que l'utilisation simultanée de la colposcopie et des frottis cervico-vaginaux « représente un avantage extraordinaire. Elle est la meilleure garantie dans le diagnostic du cancer pré-clinique du col ».

Zinser [166, 167, 168], compare la valeur des deux méthodes. Il a pratiqué chez 7.815 femmes des colposcopies et des frottis ; il a retrouvé 17 épithéliomas du col et, d'après lui, les modifications du frottis précèdent les modifications colposcopiques.

Cependant, si cette technique, âprement défendue par Wespi [163] et Moricard [94, 96], qui s'appuie sur une statistique de 739 malades, donne de bons résultats en association avec le test de Schiller entre des mains initiées, l'interprétation des images est plus délicate encore que celle des prélèvements cervicaux. C'est un examen difficile, long et qui demande un apprentissage prolongé ; les cancers à début endo-cervical échappent à ce moyen d'investigation. Cependant, Hinselmann, grâce à son « super-colposcope » est parvenu à déceler une lésion à la hauteur du tiers supérieur du canal cervical (Gyn. prat. 1954, p. 87). Mais, pas plus que le test de Schiller, la colposcopie ne permet d'affirmer la malignité : elle précise le lieu des biopsies, et par là même en diminue le nombre.

D. - L'hysterographie :

Prônée par M^me^ S. Laborde, Beclère [14 - 15] et beaucoup d'autres auteurs, elle donne des renseignements précieux dans les cancers du corps utérin et les cancers intra-cervicaux :

— petite lacune d'un bord de l'endocol (aspect en « bec de flûte ») ;

— image lacunaire remontant vers l'isthme.

Pundel, Bourg et Gompel [25] ne partagent pas leur enthousiasme parce que :

— Elle ne peut pas être employée pour le dépistage ; les images ne révèlent pas avec certitude la malignité d'une tumeur.

— Les dangers d'essaimage ne sont pas négligeables.

E. - La cytologie :

Nous l'étudierons spécialement dans le paragraphe suivant, où nous montrerons les progrès importants accomplis dans le domaine gynécologique, grâce à son appoint.

F. - La biopsie :

C'est l'anatomie-pathologique qui prend le pas sur tous les autres procédés ; elle est absolument indispensable pour établir un diagnostic certain de malignité, et préciser la nature invasive ou pré-invasive de la lésion en cause, dont dépendra la conduite thérapeutique.

La réalisation de la biopsie ne pose aucun problème dans le cas où le col utérin est le siège d'une érosion ou d'une ulcération de type métritique, d'un « choux-fleur » bourgeonnant, ou encore, si le test de Schiller montre une zone iodo-négative et le colposcope une plage suspecte blanchâtre. Dans le cas contraire, s'il n'existe aucune lésion visible, plusieurs procédés sont possibles et différents selon les auteurs.

a) *Le curettage de l'endo-col* à l'aide d'une curette tranchante.

b) *La biopsie endo-utérine par aspiration* à la sonde de Novak [31] ; son emploi classique est l'étude hormonale de l'endomètre. Elle est simple, facile, inoffensive, et d'une incontestable utilité pour la recherche d'un cancer du corps utérin.

c) *Plusieurs prélèvements sur le pourtour de l'orifice cervical* à la jonction de l'épithélium malpighien et de l'épithélium cylindrique.

d) *La « Ring biopsy »*, de Ayre [7] et *la conisation* du col qui a donné à Varangot [154, 156] d'excellents résultats. Funck-Brentano [44, 45] n'en est pas partisan et lui reproche :

— de ne tenir aucun compte des procédés nouveaux permettant une précision topographique cependant hautement appréciable.

— de nécessiter une hospitalisation et de provoquer parfois des hémorragies.

— de pratiquer, au contact du cancer, une exérèse au bistouri d'acier depuis longtemps proscrite par les dermatologues.

— d'imposer à l'anatomo-pathologiste un nombre excessif de coupes s'il veut être assuré de ne pas passer à côté de la lésion.

Mme Simone Laborde lui fait également le grand reproche de gêner la curiethérapie si la biopsie montre ultérieurement un

épithélioma invasif. Il est en effet une règle générale qui contre-indique le radium après les manœuvres d'électro-coagulation (le plus souvent nécessitée par l'hémorragie due à la conisation du bistouri si celle-ci n'a pas été réalisée au bistouri électrique).

Il ne nous appartient pas de faire le point sur le bien fondé de ces critiques ; chacun emploie la méthode qui lui semble la meilleure, mais, quoi qu'il en soit, et malgré le perfectionnement des techniques de prélèvement, la biopsie présente quelques inconvénients que personne ne songe à nier :

- Elle est difficile si les lésions sont de dimensions réduites ou invisibles ; le risque de ne pas atteindre la zone pathologique est à considérer.
- C'est une intervention chirurgicale, si minime soit-elle (la conisation nécessite une anesthésie générale). On ne peut la renouveler à intervalles réguliers.
- Elle n'est d'aucun intérêt si l'on se contente d'examiner seulement la première coupe du bloc.

Ainsi, toutes les méthodes de dépistage exposent à des erreurs ; aucune n'est parfaite, sinon il n'y aurait plus de discussions entre gynécologues, anatomo-pathologistes et cytologistes, mais « il ne faut pas, dans un esprit partisan, les opposer les unes aux autres. C'est de leur addition que se dégagera la précision diagnostique la plus stricte ». (Funck-Brentano).

III. - LA VALEUR DE LA CYTOLOGIE CERVICO-VAGINALE

La colpocytologie, dont l'étude a été entreprise en France il n'y a pas même dix ans, est une méthode fidèle ; son intérêt et sa valeur sont indiscutables.

Les statistiques les plus récentes ne montrent aucune amélioration dans les résultats éloignés des malades traités pour cancer du col· parce que les femmes viennent consulter trop tard et ne prennent pas au sérieux une symptomatologie parfois frustre, mais aussi par insuffisance des moyens de diagnostic. (Les tumeurs malignes, au stade pré-invasif, ne se manifestent par aucun signe clinique).

Il n'est pas étonnant, dans ces conditions, que les cliniciens se soient tournés vers des procédés de dépistage nouveaux au premier rang desquels vient se ranger la cytologie. On assiste actuellement au développement extraordinaire de cette science dans tous les domaines, et à sa généralisation à toutes les parties de l'économie.

Malgré son succès indéniable et justifié, le cyto-diagnostic des cancers génitaux féminins n'a pas la faveur de tous les médecins et une minorité, il faut bien le dire, ne lui accorde pas leur confiance. Nous croyons que le problème n'a pas été vu sous son vrai jour ; il a été mal posé. C'est pourquoi nous voulons envisager dans ce dernier chapitre :

— les limites,

— les inconvénients,

— et les avantages des frottis cervico-vaginaux.

A. - Les limites de la colpocytologie :

Les frottis ne dirigent pas une biopsie utérine et ne fournissent aucun renseignement sur le caracatère envahissant de la tumeur ; nous admettons également qu'il n'y a pas de traduction cytologique du cancer « in situ » puisque dans le seul cas où nous avons trouvé les modifications cellulaires minimes précédemment décrites il s'agissait, non pas d'un stade 0, mais d'un stade I au début.

La cytologie est une « méthode complémentaire » (Ayre [6]). Un cyto-diagnostic positif « ne doit pas, en principe, être considéré comme scientifiquement sûr » (Delarue et Orcel [39]). (Rappelons à ce propos, le très faible pourcentage de faux-positifs qui est cependant à considérer). Il ne dispense jamais de l'examen histologique auquel il ne peut être substitué sous prétexte qu'il est plus aisé et plus rapide.

L'emploi et la diffusion de la colpocytologie sont encore limités par la nécessité de médecins spécialistes, entraînés au dépistage systématique quotidien. En effet, la réponse du cytologiste ne sera prise en considération que s'il présente une compétence indiscutable acquise grâce à une expérience prolongée.

B. - Les inconvenients de la colpocytologie :

Elle est l'objet de violentes critiques de la part de quelques cliniciens qui lui reprochent :

1° - de déceler un nombre beaucoup trop important de cancers du col qui, en réalité, n'existent pas. Moricard [94, 96] cite le chiffre de 2.000 cancers pour 100.000 femmes et par an.

2° - l'absence de caractères cytologiques particuliers de la cellule néoplasique, les risques d'erreurs importants qui en découlent et le préjudice grave, tant moral que physique (hystérectomie) causé à la femme.

Les lésions inflammatoires bénignes et les dysplasies desquament des cellules multinuclées, à noyaux plus ou moins

réguliers pratiquement indiscernables des cellules malignes. Bien sûr, cette objection est parfaitement valable, les difficultés d'interprétation sont réelles, nous avons insisté sur ce fait tout au long de ce travail ; cependant, rares sont les cas où un cytologiste expérimenté ne sait pas faire la différence entre les simples aspects inflammatoires et les aspects cancéreux.

3° - La possibilité de faux diagnostics négatifs, la tumeur ne desquamant pas. Ceci est vrai, mais, en général, ce phénomène se produit dans les cancers évidents, infiltrants ou bourgeonnants en « choux-fleurs », saignant au moindre contact où l'inutilité du frottis est manifeste.

On pourrait adresser les mêmes critiques à l'anatomie pathologique avec Varangot qui écrit : « l'atypie cellulaire et le bouleversement de l'architecture d'une muqueuse peuvent être réalisés par une inflammation. L'envahissement des tissus voisins n'est pas toujours un signe de malignité. Dans la pathologie gynécologique, nous avons l'endométriose et les môles qui, sans être des lésions malignes, pénètrent dans les tissus de voisinage. Il n'est pas jusqu'à la dissémination à distance, par la voie sanguine ou lymphatique, qui ne puisse être reproduite par des cellules bénignes ».

Pourtant la confiance de tous dans l'anatomie pathologique reste pleine et entière. La condamnation de la colpocytologie sur de tels arguments n'est donc pas justifiée.

4° - Le manque de corrélation cyto-anatomique : Seuls, Ayre [7] et Pundel [25] ont publié un livre où est réalisé une étude comparative iconographique des examens histologiques et des prélèvements cytologiques.

5° - La lecture des prélèvements par un personnel non qualifié : pharmaciens et biologistes ne possédant pas les connaissances requises. Soulignons encore une fois que, seuls, des médecins spécialistes devraient être habilités à pratiquer et à lire les frottis, condition nécessaire et, nous le pensons, suffisante à une bonne utilisation de la méthode.

C. - Les avantages de la colpocytologie :

Ces quelques inconvénients ne doivent pas faire oublier la valeur et l'efficacité des techniques colpocytologiques qui ont enrichi la gynécologie d'un nouveau et merveilleux moyen de dépistage des cancers génitaux de la femme.

1° - C'est un procédé simple, rapide, indolore, auquel les malades se soumettent volontiers ; on peut le répéter souvent sans aucun danger.

2° - Il permet de déceler des tumeurs malignes asymptomatiques ou à symptomatologie minime et trompeuse, de suivre l'évolution d'une lésion dystrophique exo ou endocervicale.

Le degré d'exactitude de la méthode est difficile à établir ; dans l'ensemble, la cytologie donne environ 90 % de bons résultats et, associée à la biopsie, le total des cancers dépistés atteint le chiffre de 99 %. Si l'examen histologique est utilisé seul, le pourcentage d'erreurs est sensiblement équivalent à celui des frottis cervico-vaginaux. Graham, Sturgis et Mac Graw [54] ont étudié la valeur respective des deux techniques dans une série de 181 cas de cancers du col, et ils constatent que la « valeur diagnostique l'évolution d'une lésion dystrophique exo ou endocervicale.

Sans aller aussi loin, nous pensons que la colpocytologie est une méthode précieuse. Elle a rendu jusqu'à présent de grands services aux médecins et aux malades et mérite de conserver la place de choix qu'elle occupe actuellement dans le dépistage précoce des cancers génitaux. Si le cytologiste est compétent, Moricard [94, 96] lui-même le reconnaît et il conclue en ces termes : « alors les résultats de la colpocytologie se rapprochent de ceux de l'anatomie pathologique. »

CONCLUSIONS

Nous avons envisagé dans ce travail le diagnostic cytologique des cancers génitaux de la femme, à propos de 1.594 observations : 443 du Centre Anti-Cancéreux de Marseille et 1.151 de clientèle privée.

1° Nous avons insisté tout particulièrement sur la nécessité d'une technique de prélèvement de fixation et de coloration parfaite.

La méthode du « scrapping » de Ayre et les colorations de Papanicolaou et de Harris Shorr donnent le plus de garantie en cytologie carcinologique.

L'exécution soigneuse du prélèvement est une condition essentielle pour obtenir des résultats valables, et dans la mesure du possible, il sera effectué par le cytologiste lui-même qui ne doit pas être seulement un nomme de laboratoire, mais aussi un clinicien averti en gynécologie.

2° La colpocytologie nous a permis de déceler presque 90 % des cancers (152 sur un total de 170).

— 117 Epithéliomas du col :
  80 au Centre Anti-Cancéreux
  37 en clientèle privée ;

— 28 Epithéliomas de l'endomètre :
  7 au Centre Anti-Cancéreux,
  21 en clientèle privée ;

— 7 Epithéliomas du vagin : tous au Centre Anti-Cancéreux.

3° Les erreurs que nous avons commises se répartissent ainsi :

— 18 diagnostics faux-négatifs, soit 10,5 % :
  15 au Centre Anti-Cancéreuv, soit 13,7 %,
  3 en clientèle privée, soit 4,9 %,

— 5 diagnostics faux-positifs, soit 0,35 % : tous en clientèle privée.

La connaissance approfondie de toutes les causes d'erreur est indispensable, car il n'existe pas de critère cytologique spécifique de la malignité.

4° Les erreurs par excès (diagnostics faux-positifs) proviennent de la confusion entre les cellules néoplasiques et les autres éléments épithéliaux ou conjonctifs.

Certaines conditions pathologiques produisent des modifications cellulaires dégénératives et le rôle des processus inflammatoires est prépondérant dans la genèse de telles altérations.

Dans quatre cas sur cinq, nous avons porté le diagnostic de cancer de l'endomètre. L'examen histologique a montré à trois reprises l'existence de métrose hyperplasique. Il faut donc souligner la part importante de ces lésions dans les diagnostics positifs erronés. C'est pourquoi nous n'avons pas d'erreur positive au Centre Anti-Cancéreux où il y a peu de tumeur du corps utérin ; elles proviennent toutes d'un dépistage au sens large (clientèle privée).

5° Les erreurs par défaut (diagnostics faux-négatifs) sont liées à l'absence ou à la faible concentration des cellules néoplasiques ; mais des techniques défectueuses sont également susceptibles de fausser les résultats, ainsi que l'insuffisance du nombre des frottis.

La plupart des erreurs négatives ont été observées au Centre Anti-Cancéreux vers lequel les malades étaient orientés. Il s'agissait de tumeurs évidentes infectées et nécrosées.

Le frottis a été effectué en même temps que la biopsie à titre systématique, mais il est à déconseiller en présence de ces tumeurs qui appellent la pince à biopsie. Les frottis pratiqués sur ces tumeurs ulcérées et nécrotiques sont souvent négatifs, et cette négativité est nuisible car elle peut donner une fausse sécurité à des praticiens non avertis.

6° La cytologie cervicale s'impose comme un examen de routine chez les femmes après la ménopause ou aux alentours de la ménopause, et en présence de toute lésion inflammatoire ou dystrophique du col utérin avant un traitement gynécologique approprié.

Elle est enfin recommandée et ce sont peut-être là ses indications principales à la fois comme méthode de dépistage vrai des cancers utérins en l'absence de symptômes cliniques, et comme méthode de diagnostic précoce en présence d'une symptomatologie minime sans modification objective du col utérin.

Cependant, la colpocytologie cervicale, malgré les critères donnés par Ayre, ne permet pas de poser le diagnostic d'épithé-

lioma *in situ*. Mais le fait même de déceler les cellules néoplasiques est suffisant, l'histologie seule révèle et précise le stade invasif ou non de la tumeur.

7° Les différents moyens de diagnostic des épithéliomas utérins sont complémentaires les uns des autres ; ils ne s'excluent pas : ce serait une erreur d'opposer cytologie et biopsie.

8° La conduite à tenir en pratique est très variable. Plusieurs éventualités peuvent se présenter :

— La réponse est négative (groupe I et II) : elle ne permet pas de conclure à l'absence d'un cancer. Il convient de renouveler l'examen après traitement anti-inflammatoire, s'il existe des signes cliniques suspects.

— La réponse est incertaine (groupe III) : la répétition des frottis est ici nécessaire. En cas de lésion visible, le recours à la biopsie est indispensable.

— la réponse est positive :

a) Le frottis appartient au groupe IV ; le diagnostic doit toujours être confirmé par l'examen histologique, qui pourra comporter une conisation du col utérin, expression majeure de la biopsie cervicale ;

b) Le frottis appartient au groupe V : il faut considérer dans ces cas que la preuve de la malignité est apportée de façon certaine. On peut alors traiter sans le secours de la biopsie. Cependant, dans un but de sécurité absolue, le contrôle histologique est toujours préférable.

Ainsi, à côté des examens physiques (test de Schiller, colposcopie, hystérographie), la colpocytologie constitue une méthode de grande *valeur* par la précision de ses résultats. Elle est le complément *indispensable* de l'examen gynécologique classique.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AYRE J. E. — Uterine cancer and precancerous diagnosis by cytology test. **Canad. Nurse** 42 ; 650 (1946).

2 - AYRE J. E. — Cervical cytology in diagnosis of early cancer. **J. A. M. A.** 136 ; 513 (1948).

3 - AYRE J. E. — Diagnosis of preclinical cancer of the cervix. **J. A. M. A.** 138 ; 11 (1948).

4 - AYRE J. E. — The diagnosis of uterine cancer by cytology. **12th British Congress on obstetrics and gynecology.** London (1949).

5 - AYRE J. E. — The vaginal smear. "Precancer" cell studies using a modified technique. **Am. J. Obst. Gyn.** 58 ; 1.205 (1949).

6 - AYRE J. E. — Cytologie et histologie. Deux méthodes complémentaires pour le diagnostic du cancer utérin. **Presse Méd.** 58 ; 1.144 (1950).

7 - AYRE J. E. — Cancer cytology of the uterus. Grune et Stratton. New-York (1951).

8 - AYR6 J. E. — Un progrès dans la cure du cancer : le cyto-diagnostic. **Med. Times. New-York** 3 ; 145 (1953).

9 - AYRES J. E. and DAKIN E. — Cellular diagnosis of uterine cancer by centrifuge. **Canad. Med. Assn J.** 53 ; 63 (1945).

10 - AYRE J. E. and DAKIN E. — Cervical cytology tests in cancer diagnosis glycerine technique for mailing. **Canad. Med. Assn J.** 54 ; 483 (1945).

11 - BABES A. — Diagnostic du cancer du col utérin par les frottis. **La Presse Médicale.** Paris. 36 ; 450 (1928).

12 - BARRET N. R. — Examination of the sputum for malignant and particles of malignant growth. **J. thoracic. Surg.** 8 ; 169 (1938).

13 - BEALE L. S. — Examination of sputum from a case of cancer of the pharynx and the adjacents parts. **Archives of Medecine.** London. 22 ; 44 (1860).

13 bis. - BEAU A. M. — Utilisation des frottis dans le diagnostic du cancer du corps de l'utérus. Thèse, Paris (1951).

14 - BECLERE Cl. — Cancer du col de l'utérus à début endocervical. **Bull. Ass. Gyn. Obst.** (1950) Supp. 213.

15 - BECLERE Cl. — Le diagnostic précoce du cancer du col de l'utérus. **Gyn. pratique.** 2 ; 175 (1951).

16 - BECLERE Cl. — Le cancer de l'endocol utérin. **Bull. Féd. Gyn. Obst.** (1952). Supp. 453.

17 - BESANÇON F. et De JONG S. J. — Traité de l'examen des crachats. Masson. Paris (1913).

18 - BETSCHARDT E. — Ueber die diagnose maligner Lungentumoren aus dem sputum. **Virchows Arch. f. path. Anat.** 142 ; 86 - 100 (1895).

19 - BONNEAU H. et SOMMER D. — A propos du dépistage cytologique de vingt-trois cas de cancers de l'endomètre. **Bull. Sté Gyn. Obst.** 4 ; 445 (1955).

19 bis. - BONNEAU H. et SOMMER D. — Etude statistique de la cytologie cervico-vaginale en pratique gynécologique courante. A propos de 2.500 observations. **Gyn. Obst.,** 3 ; 281 (1956).

20 - BONNEAU H., PAYAN H. et SOMMER D. — Le diagnostic cytologique des cancers génitaux de la femme. **Sud Méd. et Chir.** 2.379 ; 2.878 (1953).

21 - BOTSFORD T. W. and TUCKER M. R. — Application of cytologic smear to cancer diagnosis in a general hospital. **J. A. M. A.** 142 ; 975 (1950).

22 - BOURG R. — Réflexions concernant la valeur de la cytologie vaginale dans le cancer génital. **Presse Méd.** 59 ; 1.672 (1951).

23 - BOURG R. — Des rapports entre la cytologie et la clinique dans le carcinome corporéal de l'utérus. **Concours Méd.** 74 ; 3.231 (1952).

24 - BOURG R., Van MEENSEL Fr. et PUNDEL P. — Existe-t-il un précancer du corps utérin ? **Brux. Méd.** 30 ; 23 (1950).

25 - BOURG R., GOMPEL C. et PUNDEL J. P. — Diagnostic cytologique du cancer génital chez la femme. Desoer. Liège. Masson édit., Paris (1954).

26 - BRODERS A. C. — Carcinoma in situ contrasted with benign penetrating epithelium. **J. A. M. A.** 99 ; 1.670 (1932).

27 - BRUNSCHWIG A. — Méthode de dépistage de masse appliquée au dépistage cytologique du cancer du col. **Cancer,** New-York. 6 ; 1.182 (1954).

28 - BRUX (J De) et WENNER-MANGEN H. — Discrimination des atypies cellulaires sur les frottis cervico-vaginaux. Etude critique de la classe III de PAPANICOLAOU. **Sem. Hôp.** 61 ; 3.215/SP 299 (1955).

29 - CARTER B., KAUFMANN et CUYLER W.K. — Smear preparations in the diagnosis of vulvar carcinoma. **Surg. Gyn. Obst.** 91 ; 600 (1950).

30 - CARY W. H. — A method of obtaining endometrial smears for study of their cellular content. **Am. J. Obst. Gyn.** 46 ; 422 (1943).

31 - CHOSSON J. — Valeur de la biopsie endo-utérine par aspiration dans le diagnostic du cancer du corps utérin. **Marseille Chir.** 2 ; 377 (1950).

32 - CHUQUET. — Du carcinome généralisé du péritoine. Thèse, Paris (1879).

33 - COHEN-SOLAL. — Cyto-diagnostic des cancers. Sa valeur pratique. Thèse, Alger (1939), n° 25.

34 - CORNIL L. et MOSINGER M. — Cancer cutané. Extrait du traité de dermatologie. T. I. Fasc. 2. G. Doin Ed. Paris (1935).

35 - DANIEL C. et BABES A. — Possibilité du diagnostic du cancer du col de l'utérus par les frottis. **Soc. Gyn. de Bucarest.** Séance du 23-1-1927.

36 - DAVIDSON H. B., HECHT E. L. et WINSTON R. L. — The significance of abnormal menopausal vaginal smears. **Am. J. Obst. Gyn.** 57 ; 370 (1949).

37 - DELARUE J. et ORCEL L. — Les causes du développement des méthodes cytologiques. **Sem. Hôp.** 24 ; 1.012 (1952).

38 - DELARUE J. et ORCEL L. :
1 - Revue critique des techniques de prélèvements et de préparations cytologiques. **Sem. Hôp.** 24 ; 1.014 (1952).
2 - Indications des méthodes cytologiques. **Sem. Hôp.** 24 ; 1.024 (1952).
3 - Etude des résultats obtenus par les techniques cytologiques et les principales causes d'erreurs. **Sem. Hôp.** 24 ; 1.026 (1952).

39 - DELARUE J. et ORCEL L. — Valeur de la méthode cytologique. **Sem. Hôp.** 48 ; 2.035 (1952).

40 - DELARUE J. et PAILLAS J. — Classification anatomo-pathologique des cancers bronchiques. Tumeurs broncho-pulmonaires, p. 113. Masson Ed. Paris (1955).

40 bis - DENIS. — Les faux positifs en cytologie. Thèse, Paris (1954).

41 - DICKINSON W. H. — Portions of a cancerous growth passed by the urethra. **Tr. Path. Soc.** London. 20 ; 233 - 237 (1869).

42 - DUDGEON L. S. et WRIGLEY C. H. — On the demonstration of particles of malignant growth in the sputum by means of the wet film method. **J. Laryng. and Otol.** 50 ; 752 (1935).

43 - FERGUSON F. — The diagnosis of tumours of the bladder by microscopical examination. **Proc. N.-Y. Path. Soc.** pp. 71 - 73. Meeting of April ; 27 (1892).

44 - FUNCK-BRENTANO P. — Signes cliniques et évolution du stade O. 57e **Congrès français de Chirurgie.** Paris (1955).

45 - FUNCK-BRENTANO P. — Le cancer du col utérin au stade O et au stade I. **Rev. franç. Gyn. Obst.** 1 - 2 ; 1 (1956).

46 - FUNCK-BRENTANO P., MORICARD R., PALMER R. et De BRUX J. — L'épithélioma pavimenteux intra-épithélial du col utérin. **Bull. féd. Sté Gyn. Obst.** 4, n° 1 bis ; 80 (1952).

47 - GALVIN G. A. et TE LINDE R. W. — The present day status of non invasive cervical carcinoma. **Am. J. Obst. Gyn.** 57 ; 15 (1949).

48 - GATES O. et WARREN S. — A handbook for the diagnosis of cancer of the uterus by use of vaginal smears. Third Ed. Harvard University Press. Cambridge, Mass. (1950).

49 - GEBARA D. — Classificaçao citologica dos esfragaços cervico-vaginaïs no diagnostico do cancer uterino. **Ass. Brasil. Ginec.** 29 ; 27 (1950).

50 - GLADSTONE S. A. — Application of sponge biopsy for cancer diagnosis in office practice. **New-York State. J. Méd.** 49 ; 2.687 (1949).

51 - GLOYNE S. R. — The cytology of the sputum. **Tubercle,** 18 ; 292 (1936).

52 - GRAHAM R. M. — The clinical evaluation of the vaginal smear. In : MEIGS J. V. and STURGIS S. H. : « Progress in gynecology ». Grune and Stratton. New-York (1950). T. II, p. 133.

53 - GRAHAM R. M. — The prognosis of cancer of the cervix by vaginal smear. **Surg. Gyn. Obt.** 93 ; 767 (1951).

54 - GRAHAM R. M., STURGIS S. H. and Mac GRAW J. — A comparison of the accuracy in diagnosis of the vaginal smear and the biopsy in carcinoma of the cervix. **Am. J. Obst. Gyn.** 55 ; 303 (1948).

55 - GRAHAM R. M. and MEIGS J. V. — The value of the vaginal smear. **Am. J. Obt. Gyn.** 58 ; 843 (1949).

56 - GRAHAM R. M. and Mac GRAW J. — An investigation of « false positive » vaginal smears. **Surg. Gyn. Obst.** 90 ; 221 (1950).

57 - GRICOUROFF G. — Le problème du cancer du col de l'utérus au stade O. **La Presse Méd.** 60 ; 743 (1952).

58 - GUSBERG S. B. — Detection of early carcinoma of the cervix. The coning biopsy. **Am. J. Obst. Gyn.** 57 ; 572 (1949), et 61 ; 276 (1951).

59 - GUSBERG S. B. — Newer concepts of the early stages of carcinoma of the cervix and their clinical recognition. **Med. Clin. North. Am.** 35 ; 847 (1951).

60 - GUSBERG S. B. — The relative efficiency of diagnostic techniques in the detection of early cervical cancer. **Am. J. Obst. Gyn.** 65 ; 1.073 (1953).

61 - GUSBERG S. B. and GRAHAM D. A. — The developpement of a vaginal cytology laboratory ; its precision and significance. **Am. J. Obst. Gyn.** 59 ; 1.053 (1950).

62 - HAMPELN P. — Sarcome der lunge. **St Petersb. Med. Wchuschr.** I, nº 40 ; 1-2 (1876).

63 - HAMPELN P. — Ueber einem Fall von primaren Lungen. Pleura-Carcinom. **St. Petersb. Med. Wchuschr.** 12 ; 137-139 (New series, vol. 4) (1887).

63 bis. - HEROVICI C. — Le cytodiagnostic du cancer endométrial. Thèse, Paris (1953).

64 - HINSELMANN H. — Zur Kenntuis der präcancerösen Veränderungen der Portio. **Zbl. F. Gynäk.** 51 ; 901 (1927).

65 - HINSEIMANN H. — Die klinische und microscopische Frühdiagnose der Portiokarzinoms. **Arch. F. Gynäk.** 156 ; 239 (1934).

66 - HINSELMANN H. — Introduction à la colposcopie, 1 vol. Kundig Edit. Genève (1938).

67 - HINSELMANN H. — The kolposcope in the diagnosis of cervical lesions in DAVIS (C. H.) : « Gynecology and obstetrics ». Vol III, Chap IV, I. 1 vol. (W. F. Prior Edit.) Hagerstown (1949).

68 - HINSELMANN H. — Die kolposkopische Diagnose des atypischen Epithels am Muttermund unter Berücksichtigung der Amerikanischen Methoden. **Dtsch. med. Wschr.** 76 ; 512 (1951).

69 - HUGUENIN R. — Le cancer primitif du poumon. Etude anatomo-clinique. Thèse Paris (1928). Masson Edit.

70 - HUNTER W. C. and RICHARDSON H. L. — Cytologic recognition of cancer in exfoliated cells from various sources. **Surg. Gyn. Obst.** 85 ; 275 (1947).

71 - KERNODLE J. R., CUYLER W. K. TAYLOR M. K. and JONES P. — Report of a fourteen month study on the use of vaginal and cervical smears in the diagnosis of genital malignancy. **North Carolina Med. J.**, 9 ; 335 (1948).

72 - KRITTER H. et HEROVICI C. — Trois techniques cyto-chimiques pour caractériser les cellules néoplasiques dans les frottis vaginaux et présentation d'une coloration vitale pour le dépistage systématique du cancer utérin. **Bull. du Cancer,** 42 ; I p. 29 (1935).

73 - KRITTER H., WOLFF J. P. et HEROVICI C. — Aspects cytologiques des proliférations utérines bénignes. **Sem. Hôp.** 3 ; 133 (1955).

73 bis. - KRITTER H., HEROVICI C. et PAGES A. — Le cytodiagnostic utérin à l'Institut Gustave-Roussy. **Gaz. Méd. France,** nº 2, sept. 1955.

74 - LABORDE S. — Le dépistage précoce du cancer du col de l'utérus. **Gazette Med. France.** 9 ; 563 (1953).

75 - LETULLE M. — Anatomie-pathologique. Masson Edit. Paris (1931).

76 - LICHTWITZ A., THIERRY G., FITOUSSI M. et DELAVILLE M. — Une nouvelle technique de coloration des frottis vaginaux. **Presse Méd.** 57 ; 370 (1949).

77 - LIMBURG H. — Die Frühdiagnose des Uteruscarcinoms. Histologie, Kolposkopie, Cytologie, Brochenusche Methoden. 2 Aufl. Thieme. Stuttgart (1952).

78 - LIMBURG H. — Frühdiagnose des Kollumskarzinoms. **Ztrbl. f. Gynäk.** 74 ; 1.624 (1952).

79 - LIMBURG H. — Du diagnostic précoce du cancer à cellules épithéliales plates du col utérin. **Deutsche Med. Wschrft.** Stuttgart, 3 ; 133 et 5 ; 170 (1954).

80 - LIMBURG H. — Résultats de la cytologie vaginale dans le diagnostic des cancers utérins. **Sem. Hôp.** 61 ; 3.207/SP 291 (1955).

81 - LISON L. — Histochimie et cytochimie animales. Gauthier-Villars. Paris (1953).

82 - LISON L. et VOKAER R. — Sur la détection histochimique du glycogène des cellules vaginales chez la femme. **Ann. Endocr.** 10 ; 66 (1949).

83 - LOEPER M. et BINET E. — Cyto-diagnostic des maladies de l'estomac. **S. M. H. P.**, Paris, 1911, Séance du 5 mai.

84 - Mac LEAN K. S. — The praticability of the vaginal smear and the surface biopsy test for uterine cancer. **New-York, Med.** 4 ; 16 (1948).

85 - MASSON P. — Diagnostics de laboratoire. Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée. Maloine Ed. Paris (1923).

86 - MEIGS J. V. — Vaginal smear in the diagnosis of uterine cancer. **Surg. Gyn. Obst.** 77 ; 557 (1943).

87 - MEIGS J. V. — The diagnosis of carcinoma of the uterus by the vaginal smear method. **Bull. New-England Med. Center.** 7 ; 49 (1945).

88 - MEIGS J. V. — The vaginal smear. Practical applications in the diagnosis of cancer of the uterus. **J. A. M. A.** 133 ; 75 (1947).

89 - MEIGS J. V. — Cytologie diagnosis of carcinoma of the cervix. **Harper Hosp. Bull.** 7 ; 275 (1949).

90 - MELLORS R. C., PAPANICOLAOU G. N. and GLASSMANN A. — A microfluor metric method with potentialities for the scanning and the detection of cancer cells in cervical smears. **Cancer Res.** 11 ; 267 (1951).

91 - MENETRIER P. — Cancer primitif du poumon. **Bull. Soc. anat. de Paris.** 61 ; 643 - 647 (4e série. Vol. II) (1886).

92 - MENGERT W. F. — **Am. J. Obst. Gyn.** Janvier (1949).

93 - MORICARD R. — Réflexions sur la définition du stade 0 des épithéliomas du col utérin. **Bull. Féd. Stés Gyn. Obst.** 5 ; 844 (1952).

94 - MORICARD R. — Problèmes statistiques des erreurs apportées par les frottis vaginaux dans le diagnostic précoce des cancers du col. Biopsies orificielles et critères chromosomiques des épithéliomas intra-épithéliaux. **Gyn. Obst.** 3 ; 294 (1955).

95 - MORICARD R. — De l'importance des micro-biopsies péri-orificielles dans le diagnostic précoce du cancer du col et étude statistique comparative des erreurs de la colpocytologie. **Bull. Soc. Gyn. Obst.** I ; 28 (1955).

96 - MORICARD R. — Anatomie-pathologie des épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin. Essai de définition du stade 0. 57e **Congrès français de Chirurgie**, Paris (1955).

97. - MOULONGUET P. — A propos du procès-verbal sur la communication de Moricard. **Bull. Soc. Gyn. Obst.** 2 ; 114 (1955).

98 - NAVRATIL E. — Mittels des Zelltestes nach PAPANICOLAOU festgestellen primäres Adenokarzinom des ovars und Adenokarzinom der tube. **Krebsartz.** 6 ; 66 (1951).

99 - NAVRATIL E. — Dépistage précoce cytologique du cancer du col. **Wiener Klin. Wschrt.** 15 ; 271 (1952).

100 - NETTER A. — Gynécologie. 1 vol. Flamm. Edit. Paris (1949).

101 - NETTER A., YANEVA H., LAMBERT A. et LAULANIE P. — La valeur des frottis vaginaux dans la détection du cancer utérin. **Presse Méd.** 59 ; 2 (1951).

102 - NETTER A., YANEVA H. et JAMES N. — Le dépistage des cancers du col utérin par la méthode des frottis (statistique d'une période de deux ans et demi). **C. R. Soc. franç. Gyn.** 22 ; 261 (1952).

103 - NETTER A. et YANEVA H. — A propos de la communication de MORICARD. **Bull. Soc. Gyn. Obst.** 2 ; 115 (1955).

104 - NIEBURGS H. E. and PUND E. R. — Specific malignant cells exfoliated from pre-invasive cancer of the cervix uteri. **Am. J. Obst. Gyn.** 58 ; 532 (1949).

105 - NOVAK E. — Gynecological and obstetrical pathology. Saunders and Co. Philadelphia (1947).

106 - OBERLING C. — Les procédés modernes de diagnostic du cancer. **Strasbourg Méd.** 3 ; 271 (1952).

107 - OBERLING C., BERNARD W., GAUTHIER A. et HAGUENAU F. — Les structures basophiles du cytoplasme et leurs rapports avec le cancer. Etude au microscope électronique. **Presse Méd.** 61 ; 719 (1953).

108 - OGILVIE R. F. — Pathological histology. Fourth Ed. Livingstone Ltd. Edingburgh (1951).

109 - OLIVE L. — Contribution à l'étude des frottis dans le diagnostic du cancer du col utérin. Thèse, Marseille (1939), nº 144.

110 - OSBORN G. R. — Applied cytology. Butterworth and Co. London (1953).

111 - PALMER R. — A propos des biopsies du col. **Bull. Féd. Gyn. Obst.** (1952). Supp. 458.

112 - PAPANICOLAOU G. N. — New cancer diagnosis. **Proc. third Race Betterment conference.** 528 (1928).

113 - PAPANICOLAOU G. N. — A new procedure for staining vaginal smears. **Science,** 95 ; 432 (1942).

114 - PAPANICOLAOU G. N. — Cytology diagnosis of uterine cancer by examination of vaginal and uterine secretions. **Am. J. Clin. Path.** 19 ; 301 (1949).

115 - PAPANICOLAOU G. N. — Recent trends in cytological diagnosis. **New-York State. J. Med.** 53 ; 39 (1953).

116 - PAPANICOLAOU G. N. — Atlas of exfoliative cytology. Harvard University Press. Cambridge Mass. (1954).

117 - PAPANICOLAOU G. N. and TRAUT H. F. — Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. New-York. The Commonwealth Fund. Now published by Harvard University Press. Cambridge Mass. (1943).

118 - PAPANICOLAOU G. N. and TRAUT H. F. — The epithelia of woman's reproductive organs. Harvard University Press. Cambridge Mass. (1948).

119 - PARRET V., SMALL C. and WINN L. — Vaginal Cytologic survey in gynecologic cancer. **Am. J. Obst. Gyn.** 56 ; 360 (1948).

120 - POUCHET F. A. — Théorie positive de l'ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l'espèce humaine basée sur l'observation de toute la série animale. Baillère. Paris (1847).

121 - PUND E. and AUERBACH S. H. — Preinvasive carcinoma of the cervix uteri. **J. A. M. A.** 131 ; 960 (1946).

122 - PUND E. R., NIEBURGS H. E., NETTLES J. B. and CALDWELL J. D. — Pre-invasive carcinoma of cervix uteri. 7 cases in which it was detected by examination of routine endocervical smears. **Arch. Path.** 44 ; 571 (1947).

123 - PUND E. R., NETTLES J. B., CALDWELL J. D. and NIEBURGS H. E. — Pre-invasive and invasive carcinoma of cervix uteri. Pathogenesis, detection, differential diagnosis and the pathologic basis for management. **Am. J. Obst. Gyn.** 55 ; 831 (1948).

124 - PUND E. R. and NIEBURGS H. E. — The detection and diagnosis of uterine cancer. **South M. J.** 43 ; 384 (1950).

125 - PUNDEL J. P. — Particularités du frottis vaginal dans quelques cas de tuberculose génitale. **Bull. Soc. Belge Gyn. Obst.** 22 ; 211 (1950).

125 bis. - PUNDEL J.-P. et HEROVICI C. — Le cytodiagnostic du cancer endométrial. **Gyn. Obst.** 3 ; 221 (1956).

126 - REAGAN J. W. — The cytological recognition of carcinoma in situ. **Cancer.** 4 ; 255 (1951).

127 - REAGAN J. W. — A cytologic study of incipient carcinoma. **Am. J. Clin. Path.** 22 ; 231 (1952).

128 - REAGAN J. W. and SCOTT R. B. — The detection of cancer of the uterine cervix by cytological study. **Am. J. Obst. Gyn.** 62 ; 1.347 (1951).

129 - REAGAN J. W. and MOORE R. D. — Morphology of the malignant squamous cell. A study of six thousand cells derived from squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Am. J. Path.** 28 ; 105 (1952).

130 - RENDU C. — Etude cytologique et pathogènique de quelques métastases cancéreuses du péritoine. Thèse Paris (1938).

131 - RILEY G. M., BEHRMAN J. S., ARCILLA A. and DONTAS E. — Clinical evaluation of the silver carbonate vaginal smear method in the diagnosis of uterine cancer. **Am. J. Obst. Gyn.** 62 ; 985 (1951).

132 - RILEY G. M., BEHRMAN J. S. and De VORE B. — A simplified silver impregnation method for vaginal smears. **Science,** 113 ; 574 (1951).

133 - ROUSSY G., LEROUX R., OBERLING Ch. — Précis d'anatomie pathologique. 3e Edition, Masson, Paris (1950).

134 - RUNGE H. — Zur Zytologie des uteruskarzinoms. **Ztrbl. f. Gynäk.** 73 ; 68 (1951).

135 - SANDERS W. R. — Cancer of the bladder. **Edinburgh. M. J.** 111 ; 273-274 (1864).

136 - SARKISTAN S. S. — Early detection of carcinoma of cervix uteri. **U. S. A. F. Med. J.** I ; 1.021 (1950).

137 - SARKISTAN S. S. — Detection of early carcinoma of the uterus. **U. S. A. F. Med. J.** I ; 1.095 (1950).

138 - SCHAUENSTEIN W. — Histologische Untersuchungen ueber atypisches Plat enepithel and der Portio und an der Innenflaeche der cervix **Arch. f. Gyn.** 85 ; 576 (1908).

139 - SCHILLER W. — Untersuchungen zur Entstchung der Geschwüste collum carcinom des uterus. **Virchows Arch. f. Path. Anat.** 263 ; 279 (1927).

140- SCHOTTLANDER J. und KERMAUNER F. — Zur Kenntnis des Uteruskarzinoms. I vol. Karger édit. Berlin (1912).

141 - SERMENT H. et BONNEAU H. — Dépistage d'un épithélioma in situ du col utérin par le cyto-diagnostic. **Bull. Sté Gyn. Obst.** 4 ; 443 (1955).

142 - SHORR E. — A new technique for staining vaginal smears.
I **Science** 91 ; 321 (1940) ;
II **Science** 91 ; 579 (1940) ;
III A single differential stain. **Science,** 94 ; 545 (1941).

143 - SICARD A. — Le diagnostic precoce du cancer utérin. **Presse Méd.** 60 ; 76 (1952).

144 - SICARD A., PARIENTE M. et BESIMENSKY V. — Dépistage systématique précoce du cancer utérin par la méthode des frottis vaginaux. Résultats de six mois de pratique. **Mem .Acad. Chir.** 76 ; 670 (1950).

145 - SICARD A., PARIENTE M. et BESIEMSKY V. — Cyto-diagnostic du cancer utérin par les frottis vaginaux. **Presse Méd.** 82 ; 1.460 (1950).

146 - SICARD A. et BESIMENSKY V. — L'utilisation des frottis vaginaux dans une consultation de gynécologie. **Presse Méd.** 59 ; 1.309 (1951).

147 - SICARD A., PARIENTE M. et MARSAN C. — Problème du cancer du col utérin au stade pré-invasif. **Bull. Méd.** 17 ; 359 (1954).

148 - SICARD A. et MARSAN C. — Possibilités actuelles des méthodes cytologiques. **Concours Méd.** 77 ; 2.633 (1955).

149 - SIMON et CAUSSADE. — Le cyto-diagnostic du cancer de l'estomac. **Presse Méd.** Paris (8 avril 1914).

150 - SKAPIER J. — Evaluation of the cytologic test in the early diagnosis of cancer. **Am. J. Obst. Gyn.** 58 ; 366 (1949).

151 - SKAPIER J. — Diagnosis of pre-invasive carcinoma of the cervix. **Surg. Gyn. Obst.** 89 ; 405 (1949).

152 - VARANGOT J. — Diagnostic des cancers génitaux de la femme par les frottis cervico-vaginaux. Diagnostic précoce du cancer cervical. 5.800 cas. Paris. **Bull. Féd. Stés Gyn. Obst.** Séance du 9 juin 1952.

153 - VARANGOT J., GRANJON A. et BEAU A. — Utilisation des frottis dans le diagnostic du cancer du corps utérin. **Bull. Soc. Gyn. Obst.** Paris. Séance du 2 juillet 1951.

154 - VARANGOT J., NUOVO N. et VASSY S. — Diagnostic du cancer débutant du col par combinaison des frottis et conisation du col. **Bull. Féd. Stés Gyn. Obst.** Paris. Séance du 1er décembre 1952.

155 - VARANGOT J., NUOVO N. et VASSY S. — Recherches sur le diagnostic des cancers génitaux féminins par les frottis cervico-vaginaux. **Gyn. Obst.** 51 ; 426 (1952).

156 - VARANGOT J., NUOVO N. et VASSY S. :
I Recherches sur le diagnostic des cancers génitaux féminins par les frottis cervico-vaginaux.
II Le diagnostic précoce du cancer cervical à son stade pré-clinique par l'association des méthodes cytologiques et de la conisation du col utérin.
III L'épithélioma pré-invasif ou intra-épithélial du col. **Gyn. Obst.** 52 ; 113 (1953).

157 - VARANGOT J., GRANJON A., NUOVO V. et VASSY S. — Recherches sur le diagnostic des cancers génitaux féminins par les frottis cervico-vaginaux. IV - Le diagnostic des cancers glandulaires du tractus génital : endomètre, col, trompes et ovaires. **Gyn. Obst.** 53 ; 154 (1954).

158 - VARANGOT J., NUOVO V. et VASSY S. — Recherches sur le diagnostic des cancers génitaux féminins par les frottis cervico-vaginaux : V - Le diagnostic des lésions épithéliomateuses du col utérin au cours de la gestation. **Gyn. Obst.** 54 ; 261 (1955).

159 - WALSHE W. H. — Diagnosis of diseases of the lungs. London (1843).

160 - WATTEVILLE (H. De). — Cellules cancéreuses dans les sécrétions vaginales. Démonstration du test de PAPANICOLAOU. **Schweiz. Med. Wschr.** 79 ; 553 (1949).

161 - WATTEVILLE (H. De). — Diagnostic précoce du cancer génital chez la femme. **Médecine et Hygiène.** Genève, 8 ; 426 (1950).

162 - WESPI H. J. — Frühdiagnose der Portiokarzinoms. **Arztliche Monatshefte.** II ; 681 (1946).

163 - WESPI H. J. — Early carcinoma of the uterine cervix. 1 vol. Grune and Stratton Edit. New-York (1949).

164 - WILLIS R. A. — Pathology of tumors. Butterworth Co. London (1948).

165 - ZINSER H. K. — Zytologische karzinomdiagnose. **Ztrbl. f. Gynäk.** 71 ; 945 (1949).

166 - ZINSER H. K. — Die Anwendung der Zytodiagnostik zur Früherkennung des karzinoms. **Zrtbl. f. Gynäk.** 72 ; 1.863 (1950).

167 - ZINSER H. K. — Kolposkopie und Phasenkontrastmikroskopie im Dienste der Krebsbekämpfung. **Röntgenblatter.** 4 ; 198 (1951).

168 - ZINSER H. K. — Die Zytodiagnostik in der Gynakologie. 1 vol. G. Fischer Ed. Iéna (1951).

Pour la bibliographie complète, se référer à l'ouvrage de BOURG R., GOMPEL C. et PUNDEL J. P. : Diagnostic cytologique du cancer génital chez la femme. Desoer. Liège. Masson édit. Paris (1954).

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
Professeur MOIROUD.

Vu et approuvé
Le Doyen :
Signé : G. MORIN

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 5 juillet 1956
Le Recteur :
J. BLACHE

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION. - HISTORIQUE 1

PREMIERE PARTIE :

LE PRELEVEMENT ET SA PREPARATION 5

LES TECHNIQUES DE PREPARATION 7

I. - Le matériel employé 7

II. - La préparation de la malade 8

III. - Les différents prélèvements 8

IV. - L'étalement 12

V. - La fixation 13

VI. - L'expédition des prélèvements 14

LES TECHNIQUES DE COLORATION 15

I. - Les colorations à base d'hématoxylène 15

II. - Les autres colorations 17

DEUXIEME PARTIE :

LA CYTOLOGIE CERVICO-VAGINALE ET SES CORRELATIONS HISTOLOGIQUES 21

LA CYTOLOGIE NORMALE 23

I. - Les éléments épithéliaux 23

II. - Les éléments d'accompagnement 26

LA CYTOLOGIE ATYPIQUE NON CANCEREUSE 29

I. - Les modifications du cytoplasme 29

II. - Les modifications du noyau 30

LA CYTOLOGIE MALIGNE 31

I. - Les modifications de structure des cellules et de leurs noyaux. 31

II. - Les critères basés sur les corrélations cellulaires 31

III. - Les critères indirects 31

LES CORRELATIONS HISTO-CYTOLOGIQUES 35
I. - Les lésions inflammatoires 35
II. - Les hyperplasies bénignes 37
III. - Les tumeurs malignes 40
La classification histologique 41
Les caractères cytologiques 48

TROISIEME PARTIE :

ETUDE CRITIQUE DU DIAGNOSTIC CYTOLOGIQUE DES CANCERS UTERINS 61

L'INTERPRETATION DES RESULTATS 63

OBSERVATIONS PERSONNELLES ET STATISTIQUES 65
I. - Les tableaux d'ensemble 65
II. - Déductions générales 68
III. - Analyse des observations 76

LES CAUSES D'ERREUR 95
I. - Les diagnostics "faux-positifs" 95
II. - Les diagnostics "faux-négatifs" 99

LES INDICATIONS DE LA COLPOCYTOLOGIE 101
I. - Les prélèvements sont nécessaires 101
II. - Les prélèvements sont utiles 102
III. - Le dépistage systématique 102

LA VALEUR PRATIQUE DE LA COLPOCYTOLOGIE 105
I. - Le clinicien et la réponse du cytologiste 105
II. - Etude comparée des différents moyens de dépistage 106
III. - La valeur de la cytologie cervico-vaginale 110

CONCLUSIONS 115

BIBLIOGRAPHIE 119

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.